



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Riesgo cardiovascular con esteatosis hepática no
alcohólica en diabéticos tipo 2 y en no diabéticos.
Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima 2017**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Doctor en Medicina

AUTOR

Rosa María PANDO ÁLVAREZ

ASESOR

Dra. Alicia Jesús FERNÁNDEZ GIUSTI

Lima, Perú

2020



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Pando R. Riesgo cardiovascular con esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos tipo 2 y en no diabéticos. Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima 2017 [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2020.

Información complementaria

Código ORCID del asesor (es)	https://orcid.org/0000-0002-6945-0582
Autor DNI (Obligatorio) Pasaporte /carnet de extranjería (sólo extranjeros)	Rosa Maria Pando Alvarez 07021680
Asesor DNI (Obligatorio)	Alicia Jesús Fernandez Giusti 09137019
Código ORCID del autor	https://orcid.org/0000-0002-6112-802X
Grupo de investigación	Clínica Metabólica (CLINMET)
Financiamiento	Autofinanciado
Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación (incluirse localidades y/o coordenadas geográficas).	Lima Metropolitana
Año o rango de años que la investigación abarcó.	2017



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Medicina



Vicedecanato de investigación y Posgrado
Sección Doctoral

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR

En la ciudad de Lima, a los veintin días, del mes de febrero del año dos mil veinte, siendo las 1:30 hrs., ante el Jurado de Sustentación, bajo la Presidencia del **Dr. VILDOZOLA GONZÁLES, HERMAN**, y los Miembros del mismo, los Doctores:

➤ Dr. VILDOZOLA GONZÁLES, HERMAN	PRESIDENTE
➤ Dr. DENEGRI ARCE, JUAN ERNESTO	MIEMBRO
➤ Dr. PODESTÁ GAVILANO, LUÍS ENRIQUE	MIEMBRO
➤ Dr. VILLARREAL VALERIO, JULIAN ANIBAL	MIEMBRO
➤ Dra. FERNÁNDEZ GIUSTI, ALICIA JESÚS	ASESORA

La postulante al Grado de Doctor en MEDICINA, es Magister en **SALUD PÚBLICA CON MENCIÓN EN GESTIÓN RESPIRATORIA**, doña: **ROSA MARIA PANDO ALVAREZ**, procedió a hacer la exposición y defensa pública de su Tesis titulada: **"RIESGO CARDIOVASCULAR CON ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA EN DIABÉTICOS TIPO 2 Y EN NO DIABÉTICOS. HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO. LIMA 2017"**, para optar el grado Académico de Doctor.

Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, después de la cual obtuvo la siguiente calificación de **"B" MUY BUENO 18 (DIECIOCHO)** a continuación el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad de Medicina, proponga que se le otorgue a la Magister: **ROSA MARIA PANDO ALVAREZ**, el Grado Académico de **DOCTOR EN MEDICINA**.

Se expide la presente Acta en seis originales y siendo las 15:00 pm. horas, se da por concluido el acto académico de sustentación.

DR. DENEGRI ARCE, JUAN ERNESTO
MIEMBRO DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN

DR. PODESTÁ GAVILANO, LUÍS ENRIQUE
MIEMBRO DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN

DR. VILLARREAL VALERIO, JULIAN ANIBAL
MIEMBRO DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN

DRA. FERNÁNDEZ GIUSTI, ALICIA JESÚS
ASESORA DE LA TESIS

VILDOZOLA GONZÁLES, HERMAN
PRESIDENTE DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN

Índice

Índice General	III
Lista de Cuadros	VI
Lista de Figuras.....	V
Resumen	VI
Summary.....	VII
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	1
1.1 Situación Problemática	1
1.2 Formulación del Problema	2
1.3 Justificación de la Investigación.....	3
1.4 Objetivos de la Investigación	4
1.4.1 Objetivos Generales	4
1.4.2 Objetivos específicos.....	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	5
2.1 Marco filosófico o epistemológico de la investigación.....	5
2.2 Antecedentes de la Investigación.....	12
2.3 Bases Teóricas.....	16
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	29
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	36
4. 1 Resultados	36
4.2 Discusión.....	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
Anexo 1.....	66
Anexo 2.....	68

Lista de Cuadros

Cuadro 1	37
Cuadro 2	38
Cuadro 3	39
Cuadro 4	41
Cuadro 5	42
Cuadro 6	42
Cuadro 7	43
Cuadro 8	43
Cuadro 9	44
Cuadro 10	44
Cuadro 11	45
Cuadro 12	46
Cuadro 13.....	47

Lista de Figuras

Figura 1	39
Figura 2	40
Figura 3	41

AGRADECIMIENTOS

A MI GRAN FAMILIA Y EN
PARTICULAR A MI MADRE,
A MIS MAESTROS POR EL APOYO BRINDADO PARA
LA CULMINACION
DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACION

Resumen

Objetivo. Determinar el riesgo cardiovascular con esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos tipo 2 y en no diabéticos atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima 2017

Metodología estudio analítico, correlacional. Se incluyó a 170 pacientes de ambos sexos, con esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) por ecografía y sin enfermedad cardiovascular, 85 diabéticos tipo 2 (DM) y 85 No diabéticos (No DM) asintomáticos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Previa firma del consentimiento informado, se registró en ficha clínica la edad, sexo, antecedente de HTA, consumo de tabaco, IMC, circunferencia abdominal (CA) y valores de presión arterial. En condiciones de ayuno se tomaron muestras para glucosa, HbA1c, perfil hepático, perfil lipídico, ácido úrico y microalbuminuria. Se usó NAFLD fibrosis score para determinar la severidad de la esteatosis hepática y el puntaje de Framingham para determinar el riesgo de enfermedad cardiovascular (RCV). Se consideró el perfil metabólico no controlado, por el número de factores de riesgo cardiovascular no controlados ($FRCV \geq 2$). Los datos fueron analizados con el software estadístico SPSSv21 y MS Excel 2016. Considerándose un nivel significativo, $p < 0,05$.

Resultados. El sexo femenino predominó en ambos grupos; DM 59% y No DM 54% con EHNA. Las medianas de la edad, glucosa y HbA1c fueron más altos en DM (54 años, 142 mg/dl, 7.2%), que los No DM (50 años, 96 mg/dl, 5.5%), $p < 0,001$. El Síndrome metabólico fue más frecuente en los DM 66% que los No DM 35%, $p < 0,01$. El grado de EHNA moderada-severa fue 40% en DM y No DM 47%, el grado de EHNA leve fue 55% en DM y No DM 52%. No hubo riesgo de fibrosis hepática significativa en ambos grupos según el NAFLD fibrosis score. Se encontró mayor proporción de riesgo de fibrosis indeterminado 69% en DM y en No DM 8%, $p < 0,001$. El RCV moderado y alto fue significativamente mayor en DM que los No DM (67% vs 9%, $p < 0,001$) y no hubo correlación entre el riesgo cardiovascular y el grado de severidad de EHNA. El perfil metabólico no controlado se correlaciona a mayor RCV en DM comparados con los No DM (73% vs 8%, $p < 0,001$).

Conclusión. Los diabéticos tipo 2 con esteatosis hepática no alcohólica tuvieron mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y perfil metabólico no controlado en comparación a los no diabéticos. No se encontró correlación entre el riesgo de enfermedad cardiovascular y el grado de severidad de la esteatosis hepática no alcohólica en los diabéticos tipo 2.

Palabras claves: riesgo cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, esteatosis hepática no alcohólica (Fuente: DeCS BIREME)

Summary

Objective. Determine the cardiovascular risk with non-alcoholic liver steatosis in type 2 diabetics and non- diabetics treated at Hospital Dos de Mayo. Lima 2017

Methodology: analytical, correlational study. 170 patients of both sexes were included, with non-alcoholic hepatic steatosis (NAFLD) by ultrasound without cardiovascular disease (myocardial infarction, cerebral stroke and peripheral arterial disease), 85 type 2 diabetics (DM) and 85 asymptomatic non-diabetic (Non-DM) who met the inclusion and exclusion criteria. After signing the informed consent, the clinical data were recorded in a file previously prepared (age, sex, body mass index (BMI), abdominal circumference (CA), blood pressure and tobacco), The biochemical tests of glucose or TTG, HbA1c, liver profile, lipid profile, blood count, insulin and TSH were performed. The NAFLD score was used to determine risk of hepatic advanced fibrosis. The Framingham score to determine cardiovascular disease risk (CVR) and uncontrolled metabolic profile by the number uncontrolled cardiovascular risk factors ($CVRF \geq 2$). The data were analyzed with the statistical software SPSSv21 and Microsoft Excel 2016. Considering a significant level, $p < 0.05$.

Results. There was prevalence of female sex in both groups; DM 59% and Non DM 54% with NAFLD. The median age, glucose and HbA1c were higher in the DM (54 years, 142 mg / dl, 7.2%), than Non-DM (50 years, 96 mg / dl, 5.5%), $p < 0.001$. Metabolic syndrome was more frequent 66% DM and 35% Non-DM, $p < 0,01$. The degree of moderate-severe hepatic steatosis was 40% DM and 47% Non-DM, the degree of mild hepatic steatosis 55% DM and 52% Non-DM. According to the NAFLD fibrosis score there was not risk of significant liver fibrosis. There was an higher proportion undetermined fibrosis risk was found 69% DM y 8% Non-DM. There were moderate and high CVR significantly higher in DM than Non-DM (67% vs. 9%, $p < 0.001$). There was not relationship between degree cardiovascular risk and the degree of severity of NAFLD. The uncontrolled metabolic profile was correlated to higher CVR in DM2 compared to Non-DM (73% vs 8%, $p < 0.001$).

Conclusion. The type 2 diabetics with non-alcoholic liver steatosis had a higher cardiovascular risk and uncontrolled metabolic profile compared to non-diabetic patients. No correlation was found between cardiovascular risk and the degree of severity of non-alcoholic liver steatosis in type 2 diabetic patient.

Keywords: cardiovascular risk, type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic liver steatosis, cardiovascular diseases (Source: MeSH NLM)

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Situación Problemática

Aproximadamente de 20 a 30% de los adultos en la población general, tienen enfermedad por esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) y su prevalencia aumenta entre las personas que son obesas, con síndrome metabólico o que tienen diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En un reciente estudio de meta-análisis **Dai W, et al (2017)** estima una alta prevalencia 60% de EHNA en DM2. Por otro lado, **Leite NC, et al (2011)** y **Leonardo A, et al (2015)**, han demostrado que la DM2 es un factor de riesgo para el desarrollo y la progresión avanzada de la esteatosis hepática no alcohólica simple a esteatohepatitis, cirrosis y hepatocarcinoma. En estudios realizados por **Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al (2007)**, **Targher G, Day C, Bonora E, et al (2010)**, el paciente no diabético (No DM) con EHNA y el DM2 tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (coronaria y cerebral) y complicaciones vasculares de la diabetes independiente de otros factores de riesgo tradicionales.

La asociación entre EHNA y DM2 ha sido bien establecida. Los factores involucrados en su patogénesis esta la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo, factores inflamatorios y marcadores de disfunción endotelial. Algunos estudios reportan que la EHNA sería un nuevo predictor de enfermedad cardiovascular.

Según la literatura, **Adams LA, et al (2005)**, **Musso G, et al (2011)** y **Barraza W, Stalnikowits K (2009)** en estudios de cohortes de pacientes con EHNA seguida por muchos años, la primera causa de morbilidad no es por la severidad de la enfermedad hepática sino por problemas cardiovasculares, por disfunción endotelial y por aterotrombosis.

En nuestro país hay pocos estudios de EHNA y estos se han llevado en hospitales de la seguridad social, clínica privada y en hospitales generales del MINSA, referenciales como en el hospital Nacional Dos de Mayo, donde acuden un gran número de pacientes referidos de nuestro país. Así mismo no hay estudios recientes sobre la frecuencia de EHNA en sus formas severas y progresivas en los pacientes en riesgo como son los diabéticos tipo 2 clínicamente no complicados con una enfermedad cardiovascular establecida y es por eso la importancia de identificar el riesgo cardiovascular con la esteatosis hepática no alcohólica en las personas con DM2 y en No DM no complicados y poder tomar medidas preventivas para evitar complicaciones vasculares y aumento de la mortalidad prematura en estos pacientes.

1.2 Formulación del Problema

¿Existe riesgo de enfermedad cardiovascular con esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos tipo 2 y en No diabéticos atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo? Lima. 2017.

Preguntas específicas

¿Existe relación entre el riesgo de enfermedad cardiovascular moderado y alto con la esteatosis hepática no alcohólica moderada a severa en diabéticos tipo 2 comparados con los No diabéticos atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo? Lima. 2017

¿Existe relación entre el riesgo de enfermedad cardiovascular moderado y alto con el perfil metabólico no controlado en diabéticos tipo 2 comparados con los No diabéticos atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo? Lima. 2017.

1.3 Justificación de la Investigación

La EHNA está aumentando en forma progresiva en personas con sobrepeso y obesos con DM2, que no solo está afectando a la población adulta, sino que se está presentando en niños. Por otro lado, en nuestra población a nivel nacional el exceso de peso (sobrepeso, obesidad) y la diabetes tipo 2 se están incrementando, particularmente en la población urbana. Se reporta una prevalencia de 7% de DM2 en personas mayores de 25 años y un riesgo relativo de progresión de 4.8 veces de padecer de diabetes en personas que padecen de obesidad. **Seclen S, et al (2015).**

La EHNA es definida como la presencia de esteatosis macrovesicular en más del 5% de los hepatocitos en ausencia de consumo significativo de alcohol y el pronóstico puede variar en relación a su grado de severidad; la esteatosis simple de evolución por lo general benigna, en tanto que la esteatohepatitis no alcohólica es capaz de progresar a las formas más severas de fibrosis, cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular. **Ballestri S, et al (2016), Reeves HL, et al (2016).** En nuestro medio, **Tagle M, et al (2008)**, en un estudio prospectivo en adultos peruanos de una institución privada reportan 29 personas con sobrepeso y 21 con obesidad a los cuales se les realizó biopsia hepática, se encontró una alta prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica 44%, con esteatosis simple 36% y 10% con cirrosis. **Padilla PM, et al (2000)**, en una pequeña serie de casos a quienes se le realizó biopsia hepática en un hospital de la seguridad social y reportaron que la obesidad fue una condición asociada en 55.6% de aquellos que presentaron esteatohepatitis no alcohólica.

La biopsia hepática es un método diagnóstico invasivo y está sujeta a variabilidad dependiente de donde se tome la muestra. **Abdiw, Millan JC, Mezey E (1979)**, no es un estudio que se deba realizar a la mayoría de los pacientes.

Existen parámetros clínicos y bioquímicos establecidos como factores de riesgo para enfermedad hepática progresiva, entre estos factores están la diabetes mellitus, obesidad, hipertrigliceridemia y alanina aminotransferasa (ALT) en más de 2 veces el valor normal se asocian a fibrosis septal. **Raitzu V, et al (2000)**. Además, algunos de estos parámetros clínicos son reconocidos también como factores de riesgo cardiovascular. Según las guías de prácticas clínicas de la Asociación Europea para el estudio del Hígado (EASL), Asociación Europea para el estudio de la diabetes (EASD) y Asociación Europea para el estudio de la obesidad (EASO) (2016) y de la Organización Mundial de Gastroenterología (2014) recomiendan el despistaje de EHNA en sujetos diabéticos, obesos o con síndrome metabólico mediante ecografía y/o pruebas de laboratorio para el manejo de esta enfermedad.

Ante la presencia de estas dos enfermedades prevalentes como son la diabetes mellitus tipo 2 y la esteatosis hepática no alcohólica que representan un problema de salud pública, es importante conocer las alteraciones metabólicas, clínicas y estratificar el riesgo cardiovascular en los diabéticos tipo 2 con EHNA en nuestro medio y tomar medidas preventivas y/o tratamiento farmacológico de la EHNA y evitar la progresión de la enfermedad hepática y de la patología cardiovascular que son causas de una alta morbimortalidad en los pacientes con DM2. Por lo que se planteó los siguientes objetivos.

1.4 Objetivos de la Investigación

1.4.1 Objetivo General

Determinar el riesgo cardiovascular con esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos tipo 2 y en No diabéticos atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima. 2017

1.4.2 Objetivos específicos

- Determinar las características clínicas y bioquímicas de los pacientes diabéticos tipo 2 y en No diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima 2017

- Determinar el grado de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en No diabéticos atendidos en el Hospital Nacional Dos Mayo. Lima 2017
- Determinar si el riesgo cardiovascular moderado y alto se relaciona a esteatosis hepática moderada a severa en diabéticos tipo 2 comparados con los No diabéticos atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima 2017
- Determinar si el riesgo cardiovascular moderado y alto se relaciona a un perfil metabólico no controlado en los diabéticos tipo 2 con esteatosis hepática no alcohólica comparados con los No diabéticos atendidos en el Hospital Dos Mayo. Lima 2017.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Marco filosófico o epistemológico de la investigación

Durante la última década, se observa el incremento de la enfermedad por esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) en nuestro continente. **Younossi ZM et al (2016)**, con alta prevalencia en personas de edad media **William CD, et al (2011)**, que presentan componentes del síndrome metabólico como la obesidad en un rango de 80 a 90% y en la diabetes tipo 2 (DM2) cuya prevalencia va desde 50 a 75% reportado en diferentes estudios. **Ballestri S, Zona S, et al (2016)** y **Portillo-Sánchez P, et al (2015)** que darían lugar al aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular por la aceleración de la aterosclerosis.

Los casos de EHNA se diagnostican en personas asintomáticas y en forma incidental en la atención primaria o en centros hospitalarios por ecografía o niveles elevados de las enzimas hepáticas (transaminasas). La mayoría presenta la esteatosis simple con mínimo riesgo de progresión a cirrosis y un subgrupo es progresivo a estadios avanzado de la enfermedad hepática (esteatohepatitis con o sin fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma).

El estilo de vida sedentaria y malos hábitos alimentarios con alto consumo de alimentos ricos en grasa saturada, ricos en fructuosa y altamente procesados son las principales causas del incremento de enfermedades metabólicas como la obesidad y la diabetes con el concomitante incremento de EHNA que afecta al sistema cardiovascular negativamente llevando a una alta morbilidad y mortalidad por eventos cardiovasculares.

Está bien establecida que la EHNA está asociado con una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales; dislipidemia, hipertensión arterial, síndrome metabólico, obesidad y en particular diabetes tipo 2. **Younossi ZM, Koenig, et al (2016)**.

La asociación entre la EHNA y el síndrome metabólico se ha visto en varios estudios. Los pacientes con un solo componente del síndrome metabólico tienen 3.6 veces mayor el riesgo tener EHNA comparado con los pacientes sin componentes del síndrome metabólico. **Wang Y, Li YY, et al (2013)**. En relación a la fibrosis este es significativo con el número de componentes del síndrome metabólico. **Ryan MC, Wilson AM (2005)**

Existen evidencia de que la EHNA se asocia con el riesgo cardiovascular y con las alteraciones cardíacas funcionales o estructurales independiente de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales y de los componentes del síndrome metabólico.

Estas alteraciones cardíacas son el incremento del grosor de la íntima-media carotídeo (GIM) **Fracanzani AL, et al (2016)**, el incremento del depósito del calcio en las arterias coronarias, con mayor prevalencia y severidad de las lesiones coronarias, **Chhabra R, O’Keefe JH, et al (2013)**. Otros marcadores observados que se asocian con la EHNA son la disfunción del endotelio arterial, incremento de la rigidez arterial y el aumento de la velocidad de la onda del pulso. El aumento de la disfunción cardíaca también se asocia a la EHNA incluyendo alteraciones del metabolismo miocárdico del trifosfato de adenosina (ATP), disfunción ventricular izquierda diastólica precoz, reducción de la reserva de flujo coronario y mayor riesgo de fibrilación auricular **Targher G, Valbusa F, et al (2013)**, en los diabéticos tipo 2; la esclerosis de las válvulas cardíacas (mitral y aortica) y prolongación del segmento QT se asocian a la mayor severidad de la EHNA **Chen Ch, Nien CK, et al (2010)**

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con EHNA tienen mayor prevalencia de la enfermedad coronaria que la población general. En estadios de fibrosis F3-F4 de la EHNA el riesgo de enfermedad y de mortalidad cardiovascular se incrementan. **Ekstedt M, Hagstrom H, et al (2015)**

En diabéticos tipo 2 con EHNA existe una mayor prevalencia de las enfermedades cardiovasculares a nivel coronario, cerebrovascular y de las arterias vasculares periféricas, independiente de los factores de riesgo cardiovasculares, del síndrome metabólico y de sus componentes del síndrome metabólico. **Targher G, Bertolini L, et al (2007)**.

Por todas las pruebas señaladas nos permite concluir que existe una clara asociación entre la esteatosis hepática no alcohólica y la enfermedad cardiovascular, que nos lleva en la práctica clínica a identificar e intensificar el tratamiento y las medidas preventivas de los pacientes con EHNA con alto riesgo cardiovascular y controlar los factores de riesgo para prevenir el avance de la enfermedad hepática y disminuir la morbilidad y mortalidad por eventos cardiovasculares en esta población.

Fisiopatología de la Enfermedad por esteatosis hepática no alcohólica y su relación con las anormalidades cardiovasculares.

Los precisos mecanismos fisiopatológico de esta compleja relación de EHNA y enfermedad cardiovascular aun no estan claros. Numerosos mecanismos fisiopatológicos vinculan estas dos enfermedades, incluidos el estrés oxidativo, la dislipidemia aterogénica, inflamación subclínica, la insulino resistencia, disfunción endotelial y anormal perfil de adipoquinas. Es posible que la EHNA y las enfermedades cardiovasculares compartan una predisposición genética común , el cual influiría en el riesgo cardiovascular.

El factor genético juega un rol clave en el desarrollo y la severidad de EHNA. El polimorfismo de patatin-like phospholipasa domain containing -3 (gen PNPL3) ha sido reconocido como el factor de riesgo genético para EHNA. EL PNPLA3 es una hidrolasa transmembrana que es altamente expresada en los adipocitos y hepatocitos está incluido en el metabolismo de los trigliceridos , puede promover el desarrollo y progresión de la placas ateroscleroticas . Se ha encontrado este gen en pacientes con diagnóstico histológico EHNA y fue asociado con alta prevalencia de placas en la carotida y el engrosamiento del complejo medio intimal **Peta S, Valenti L, et al (2013)** , este gen también ha sido asociado con el aumento de la actividad inflamatoria del endotelio, en particular el polimorfismo rs738409 que se ha asociado con el aumento del ICAM-1 en la circulación (molécula inflamatoria derivada del endotelio) y otros genes ; polimorfismo (TM6SF2) con probable función en el metabolismo lipídico. El gen Glu167Lys ha sido asociado con alto riesgo de infarto de miocardio y genes codificados en el receptor adiponectina y leptina han sido asociados con un mayor daño hepático y con severa dislipidemia, diabetes y obesidad confirmando una predisposición que comparte los genes con las complicaciones cardiometabólicas. **Tokushige K,et al (2009) y Zain SM,et al (2013).**

Considerando que hay una estrecha relación entre el síndrome metabólico y la obesidad y el desarrollo de la EHNA, el aumento y disfunción del tejido adiposo es el punto común entre la enfermedad hepática y las complicaciones cardiometabólicas.

La sobrealimentación y excesiva ingesta calorica son los principales determinantes del síndrome metabólico, patogenesis EHNA y manifestaciones cardiovasculares, que lleva al incremento de los niveles séricos de los ácidos grasos libres que exceden la capacidad de reserva del tejido adiposo con el consecuente aumento de la masa grasa, grasa visceral y

deposito ectopico de la grasa que incluye el higado. El tejido adiposo aumentado y disfuncional produce liberacion de factores inflamatorios citoquinas (Interlukina 6, factor de necrosis tumoral alfa) y la proteina C reactiva. La persistente inflamación crónica, la insulinoresistencia aumentada se asocia con el inicio de la enfermedad cardiovascular. Ademas la incrementada lipogénesis debido al aumento de la masa grasa es responsable de la liberación de ácidos grasos libres, sobreproducción lipoproteina de muy baja densidad (VLDL) y anormalidad del metabolismo lipídico que lleva a una dislipidemia aterogénica (trigliceridos altos, niveles bajos de lipoproteinas de alta densidad (HDL-c) y niveles altos de la lipoproteina de baja densidad (LDL) pequeña y densa). Ha sido demostrado una positiva correlación entre los parámetros lipídicos y la severidad histologica del hígado e inflamación en pacientes con EHNA. **Alkhouri N, et al (2010).**

La presencia del daño microvascular , con alterada disfunción endotelial debido a una persistente inflamación y estrés oxidativo podria ser uno de los mecanismos principales por el cual hay aumento en el riesgo cardiovascular en la población con EHNA. El efecto directo de una lipogenesis aumentada , el incremento de la rigidez arterial puede promover el riesgo cardiovascular. La rigidez arterial esta aumentada en pacientes con EHNA y como consecuencia la hipertensión arterial y esta se incrementa con la severidad de la EHNA. **Ryoo JH, et al (2014)** . La enfermedad del higado (fibrosis) , la función vascular intrahepatica alterada (distorción sinusoides, perdida de fenestración o formacion microvascular) puede llevar a disfunción endotelial perse e incrementar la producción de moléculas protrombóticas y factores angiogénicos el cual compromete la vasculatura sistémica. **Franque S, et al (2012).** El hígado alterado libera cronicamente a la circulación sistémica gran número de citoquinas (Factor de necrosis tumoral alfa, Interlukina 6 y Proteina C Reactiva) promoviendo inflamación crónica y suceptibilidad trombótica. El paciente con EHNA tiene un importante remodelamiento vascular hepático que puede contribuir a la disfunción arterial y el riesgo cardiovascular, se ha encontrado niveles aumentados del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) , una alta producción de factores protrombóticos (factor VIII,IX,XI y XII), han sido positivamente correlacionado con el contenido de grasa hepática y por lo tanto puede ser asociado con incrementado riesgo cardiovascular en esos pacientes. Ademas el inhibidor del activador de plasminógeno A1 (PAI-1) que puede contribuir al riesgo de eventos cardiovasculares, **Verrijken A, et al (2014).** Se ha demostrado que en el hígado hay liberación de moléculas llamadas hepatoquinas (FGF-21, Fetuin- A) que tienen un

rol relevante en el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares en pacientes con EHNA. El factor 21 de crecimiento de fibroblasto (FGF-21) es un péptido liberado por el hígado. Algunos estudios han mostrado efectos negativos sobre el sistema cardiovascular. Altos niveles de este péptido han sido asociados con aterosclerosis carotídea y enfermedad de la arteria coronaria **Chow WS, et al (2013) , Shen Y, et al (2013)**. La Fetuin-A es una molécula sintetizada por el hígado el cual parece estar involucrado en las señales de insulina, Se ha observado que niveles altos en diabéticos de la Fetuin-A tiene un efecto negativo en el sistema cardiovascular pero no es así en los pacientes no diabéticos.

Un alterado estado de la microbiota ha sido descrito tanto en la EHNA y en desórdenes cardiovasculares como el infarto de miocardio o el stroke. **Brown JM, et al (2015)**. La Trimetilamina N-óxido (TMAO) , una molécula que es convertida de la fosfatidilcolina de la dieta por la microbiota intestinal ha sido asociada con el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica **Nouvenne A, et al (2018)**. Además una cantidad significativa ADN (ácido desoxirribonucleico) de la enterobacteria ,como Proteobacteria ha sido demostrado en la placa aterosclerótica. **Koren O, et al (2011)** , estos hallazgos sugieren el rol de las disbiosis intestinal , EHNA y eventos cardiovasculares. Se muestra los múltiples mecanismos de conexión entre la EHNA y enfermedad cardiovascular (ver anexo1)

Tratamiento

Los cambios de estilo de vida son recomendados como tratamiento de primera línea para el manejo de pacientes con EHNA. Se ha demostrado que la pérdida de peso producido solo con la dieta o en combinación con el ejercicio es asociada con la mejora en la histología de EHNA y está en relación a la proporción de la pérdida de peso, en 3-5% de pérdida de peso reduce la esteatosis hepática, si hay una pérdida de peso de 7 a 10% mejora la actividad necro inflamatoria y la fibrosis. **Vilar E, Martínez Y, et al (2015)** y la disminución del riesgo cardiovascular. El ejercicio físico sólo puede disminuir las transaminasas hepáticas y la extensión de la esteatosis aún en ausencia de pérdida de peso.

Se recomienda una dieta baja en calorías con reducción de grasas saturadas e hidratos de carbono de absorción simple, disminuyendo los alimentos altamente procesados ricos en fructuosa que son asociados a la presencia del síndrome metabólico. El consumo de la dieta mediterránea, con suplemento de aceite de oliva extra virgen o nueces comparado con el consumo de la dieta baja en grasas se ha reportado la reducción en la incidencia de eventos

cardiovasculares, **Estruch R, Ros E, et al (2018)**. Han sugerido que el consumo de la dieta mediterránea es efectivo en pacientes con EHNA, pero todavía es necesario estudios de ensayo con mayor tamaño de la muestra.

La cirugía bariátrica puede ser reservada para los obesos mórbidos quienes no son respondedores a intervenciones de cambio de estilo de vida, ha sido asociado con beneficio y sostenida mejora en la histología del hígado en personas obesas con EHNA/esteatohepatitis no alcohólica. **Lee Y, Doumouras AG, et al (2019)**, además esto proporcionaría beneficio cardiovascular, reduciendo la enfermedad cardiovascular y sobre todo la mortalidad a largo plazo mediante la prevención de la diabetes, la mejora de los factores de riesgo cardiometabólicos y de la morfología y función cardíaca. **Sjostrom L, et al (2012)**.

Medicación que disminuye la insulinoresistencia utilizados como hipoglicemiante

La metformina es una droga de primera línea en el tratamiento de la diabetes tipo 2, pero no mejora la histología hepática en pacientes con EHNA.

La pioglitazona es un fármaco del grupo de la tiazolidinadionas que actúa a nivel del receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR). agonista gamma que disminuye la resistencia a la insulina, reduce la producción hepática de la glucosa y mejora la histología de la esteatosis, esteatohepatitis y avanzada fibrosis en pacientes con EHNA, **Musso G, Cassader M, et al (2017)**. Pero el inconveniente es que el beneficio a nivel hepático desaparece cuando se discontinúa la medicación. Así mismo es causa de ganancia de peso de 3 a 5 kg, por incremento del tejido adiposo subcutáneo e incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, fracturas óseas y riesgo de cáncer de vejiga. De hacer uso de esta droga sería en pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular.

Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) , exenatida, lixisenatide, liraglutide debido a su efecto hipoglicemiante reduce el apetito promoviendo la pérdida de peso, ha mostrado efectos benéficos en la histología de la EHNA Un pequeño estudio multicéntrico en sujetos con esteatohepatitis (por biopsia hepática), el liraglutide mostró la resolución de la esteatohepatitis (definido por la desaparición del balonamiento del hepatocito versus el grupo placebo , pero no se encontró cambios en la fibrosis. **Armstrong MJ, et al (2016)**. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), empaglifozina, dapaglifozina ejercen acción antidiabética por bloqueo en la reabsorción renal de glucosa

resultando en un incremento de la glucosuria. Un pequeño ensayo aleatorizado y controlado, con dapaglifozina versus placebo en diabéticos tipo 2 con EHNA fue asociado con la mejoría del contenido de la grasa hepática y atenuación significativa de la fibrosis, **Shimizu M, et al (2019)**. A pesar que estas drogas han demostrado disminución de la mortalidad cardiovascular (empaglifozina) y la reducción de la hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva (dapaglifozina). Los inhibidores SGLT2 y los agonistas GLP-1 presentan datos limitados que sugieran potenciales efectos benéficos sobre ambos; el hígado y el sistema cardiovascular. Se necesitan mayores estudios con cambios histológicos en el hígado y establecer el efecto benéfico de estas drogas para el tratamiento con EHNA.

Hipolipemiantes

Las estatinas, inhibidores de la síntesis del colesterol, son las drogas más ampliamente estudiados y efectivos para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular y su uso ha probado ser seguro en pacientes con EHNA. **Athyros VG, et al (2018)**, mejoran las enzimas hepáticas, la esteatosis y la necroinflamación del hígado, pero no hubo efecto en la fibrosis. **Rattanachaisit P, et al (2018)**

Ezetimibe otro hipolipemiante que reduce la captación intestinal del colesterol de la dieta y puede ejercer alguna mejoría en la histología en pacientes con EHNA. Un reciente subanálisis del ensayo IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) ha mostrado un gran beneficio en la disminución de las enzimas hepáticas elevadas atribuible a la EHNA, la combinación de la simvastatina más ezetimibe en pacientes con alto riesgo cardiovascular definido por alto puntaje por hígado graso no alcohólico (NAFLD-fibrosis score mayor 0,676) **Tikkanen MJ, et al (2013)**.

Vitamina E

Por el rol compartido del estrés oxidativo en la patogénesis de ambos de la esteatohepatitis no alcohólica o las siglas en ingles NASH y aterosclerosis, los antioxidantes, particularmente la Vitamina E 800 UI /día puede en teoría mejorar la histología hepática del NASH (ensayo PIVENS), **Singh S, Khera R, et al (2015)** y reducir el riesgo cardiovascular, aunque el suplemento de la vitamina E no ha demostrado tener un rol en la prevención de enfermedades cardiovasculares. Se recomienda su uso en no diabéticos, por falta de estudios de seguridad a largo plazo y en población diabética.

Otros tratamientos como los bloqueadores receptores de la angiotensina no hay evidencia suficiente que disminuya la fibrosis en pacientes con EHNA, así mismo no se ha demostrado beneficio con los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 en los cambios histológicos de la EHNA, ni en la prevención de la enfermedad cardiovascular. En relación a los fibratos son efectivos en el tratamiento de la dislipidemia aterogénica y reduce la morbimortalidad cardiovascular, pero no ha mostrado mejoría en la histología de EHNA.

El ácido obeticolico es un potente activador del receptor nuclear farnenoide X que ha mostrado disminución de la esteatosis y fibrosis en animales con EHNA y un pequeño ensayo clínico randomizado en no diabéticos con EHNA reportan mejora de la esteatosis hepática, inflamación, balanceo del hepatocito y fibrosis. Pero entre sus efectos adversos es el prurito y la dislipidemia que obliga a suspender el tratamiento.

Dado el incrementado riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con EHNA y la fuerte asociación bidireccional con el síndrome metabólico debe manejarse con modificaciones de cambio de estilo de vida y un agresivo tratamiento de los factores de riesgo que reduciría el riesgo de progresión de enfermedad hepática y reducir el riesgo del desarrollo de las complicaciones cardíacas.

2.2 Antecedentes de la Investigación

2.2.1 A nivel Internacional

En dos recientes meta-análisis. **Dai W, et al (2017)**, realizaron una búsqueda bibliográfica en Pub Med, Web of Science, Embase, incluyéndose una base de datos electrónicos médicos de China y Wanfang desde 2005 hasta julio 2017, se identificaron 20,264 diabéticos con EHNA, concluyendo una alta prevalencia EHNA en diabetes tipo 2 (DM2) de 60 % (IC 95%, 54.3-64.9%) y **Amiri Dash Atan N, et al (2017)**, realizaron una búsqueda bibliográfica en PubMed, Scopus, web of Science y Science Direct desde 2005 hasta agosto de 2017, en la que incluyeron 10,897 pacientes diabéticos tipo 2 con EHNA en este meta-análisis concluyen una alta prevalencia de 54% (IC 95%, 45% - 64%) a pesar de la heterogeneidad de las fuentes.

Targher G, Bertolini L, et al (2007), en estudio prospectivo caso-control, diseñado para evaluar la asociación entre la enfermedad hepática grasa no alcohólica detectada por ultrasonido y la incidencia de complicaciones cardiovasculares en DM 2, en 2103 individuos con DM2 sin enfermedad cardiovascular que fueron seguidos por 6.5 años. Hubo 384 nuevos casos de enfermedad cardiovascular después de múltiples ajustes por sexo, edad, tabaco, duración de la diabetes, hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c), LDL-c y medicación hipoglicemiante, antihipertensiva, hipolipemiente, antiplaquetaria y síndrome metabólico, la asociación permaneció independiente (HR 1.87 [1.2-2.6], $p < 0.001$).

Al igual en otro estudio realizado por **Hamaguchi M, Kojima T, et al (2007)** considera también a la EHNA como un nuevo predictor de enfermedad vascular. La EHNA ha sido asociada también con disfunción diastólica en pacientes con DM2 sin una historia de enfermedad cardíaca isquémica. **Bonapace S, Perseghin G, et al (2012)**.

La EHNA se refiere a un amplio espectro, desde esteatosis simple (acumulación de triglicéridos hepáticos con mínima o no inflamación) a una esteatohepatitis, fibrosis avanzada, cirrosis y hepatocarcinoma. La esteatohepatitis no alcohólica o NASH en el que existe esteatosis más inflamación, necrosis o fibrosis. En países como EEUU la prevalencia de EHNA varía entre 14-20% en la población general, 3 % de la población reúne criterios de NASH, pero en población del sur de la India llega a 32%, elevándose este porcentaje a 54,5% en población diabética. **Mohan V, et al (2009)**.

Adams LA, Lymp JF, et al (2005) En una cohorte retrospectiva, basada en la comunidad de 420 pacientes con EHNA que fueron seguidos durante un período de 7,6 años. Las causas de muerte más comunes son las enfermedades cardiovasculares o cáncer, que fue mayor entre los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica o cirrosis que en la población general. **Rafiq N, Bai C, et al (2009)**, la enfermedad cardiovascular fue la causa más frecuente de muerte en 173 pacientes con EHNA comprobada por biopsia hepática que fueron seguidos durante 13 años. **Ekstedt M, Franzén LE, et al (2006)** et al. encontró que en 14 años de seguimiento el riesgo de muerte de la enfermedad cardiovascular fue mayor por un factor de 2 entre 129 pacientes con esteatohepatitis no alcohólica que en la población general. **Söderberg C, Stål P, et al (2010)** et al. Reportó que la esteatohepatitis no alcohólica y no la simple esteatosis se asoció con mayor mortalidad por todas las causas, por enfermedades cardiovasculares y

causas relacionadas con el hígado en pacientes con EHNA que fueron seguidos por un tiempo promedio de 21 años. La progresión de la enfermedad hepática sería lenta y con baja frecuencia en los portadores de esteatosis hepática simple. **Sanyal AJ, et al (2006), Dam Larsen S, et al (2009) y Söderberg C, Stål P, et al (2010).**

Anstee QM, et al (2013) y en la revisión de **Adams LA, et al (2017)** refiere que la magnitud del riesgo de desarrollar enfermedades extrahepáticas es paralela a la gravedad de la EHNA, los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica parecen tener un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica y de DM2 que aquellos con esteatosis simple.

Porepa L, et al (2010) Estudio canadiense se evaluó el riesgo de enfermedad hepática avanzada en pacientes con diabetes recién diagnosticada, con un seguimiento de 6.4 años, se halló que la incidencia de enfermedad hepática seria (insuficiencia hepática, cirrosis y trasplante de hígado) fue de 8,18/10000 personas por año en el grupo con diabetes y de 4,17/10 000 personas por año en el grupo control con un OR 1,77. El riesgo mayor fue para la cirrosis hepática (OR 2,55) y el más bajo para el trasplante hepático. Los autores concluyeron que el diagnóstico de diabetes fue un factor independiente para enfermedad hepática severa. Coincidiendo con los estudios reportados por **Hossain N, et al (2009)** y **Wang C, Wang X, et al (2012)**, en que la presencia de DM2 es un factor clave para la progresión de EHNA a sus formas más severas con empeoramiento de la esteatohepatitis, fibrosis y una alta incidencia de hepatocarcinoma.

En la actualidad, la esteatosis simple (entidad considerada benigna) y la esteatohepatitis no alcohólica no serían entidades estáticas, sino que pueden evolucionar de una entidad a otra a mediano plazo, como lo demuestra algunos estudios que reportan que el 44% y 64% de los pacientes con esteatosis simple en la biopsia inicial habían progresado a esteatohepatitis no alcohólica, incluso un subgrupo presentó fibrosis septal en la biopsia final en un rango de 4 a 7 años. **McPherson S, et al (2015).** El estudio **Singh S, Allen M, et al (2015)** en un análisis de progresión a la fibrosis hepática, se estimó que los pacientes con esteatosis hepática simple o esteatohepatitis no alcohólica requerirían de 14.3 y 7.1 años para progresar de un estadio al siguiente.

En el estudio de Valpolicella Heart Diabetes que fue diseñado para evaluar la asociación entre la enfermedad por esteatosis hepática no alcohólica detectada por ultrasonido y la

incidencia de complicaciones cardiovasculares en diabéticos tipo 2, se incluyó 2103 individuos sin enfermedad cardiovascular que fueron seguidos por 6.5 años. Hubo 384 casos de nuevos eventos de enfermedad cardiovascular. Después de múltiples ajustes por sexo, edad, tabaco, duración de la diabetes, HbA1c, LDL-c, medicación (hipoglicemiante, hipolipemiante, antiplaquetario) y síndrome metabólico, la asociación entre la enfermedad por esteatosis hepática no alcohólica y la incidencia de complicaciones cardiovasculares en diabéticos tipo 2 permaneció independiente, HR 1.87 (IC 1.2-2.6), $p < 0.001$). **Targher G, Bertolini L, et al (2007).**

2.2.2 A nivel Nacional

El primer estudio sobre esteatohepatitis no alcohólica fue realizado por **Padilla PM, Torreblanca J, y col (2000)** en el Hospital EsSalud Guillermo Almenara, en el que se evaluaron parámetros clínicos, bioquímicos e histológicos en 9 pacientes, el 55% de los pacientes eran obesos, dislipidémicos y 22.2% eran diabéticos. El 100% de los pacientes tuvieron niveles altos de transaminasas. El 33% tenía cirrosis una forma progresiva de la EHNA.

En una revisión realizada por **Tagle M (2003)** sugiere que el examen clínico de un paciente con niveles de transaminasas (ALT/AST) elevados debería tenerse en cuenta de la EHNA y a su espectro, la forma progresiva de esta enfermedad, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis en aquellos pacientes que son obesos o diabéticos. A pesar del curso clínico prolongado y lento, hay un número importante de pacientes que tienen complicaciones cirrosis y carcinoma hepático.

Tagle M, Poggi L, y col (2008) en un estudio realizado durante los años 2001 a 2006, se evaluó a 50 pacientes en una clínica privada con esteatosis hepática no alcohólica, el 14 % eran diabéticos obesos y/o sobrepeso, el 44% de los pacientes tenían esteatohepatitis no alcohólica y un 10% tenía cirrosis, estas formas severas de la enfermedad predominó en los que tenían obesidad central y niveles altos de transaminasas.

En estudio llevado a cabo por **Bustios C, Davalos M, y col (2007)** en la Unidad de Hígado del Hospital de EsSalud Edgardo Rebagliati Martin sobre las características Epidemiológicas y clínicas de 475 pacientes con cirrosis hepática durante el periodo 2001 a 2004, el 2.5% tuvo

como causa la esteatohepatitis no alcohólica y la primera comorbilidad asociada fue la diabetes mellitus.

Mayta JC, Morales AM, y col (2015) en el estudio de determinación de riesgo cardiovascular y edad vascular según el score de Framingham en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Diseño descriptivo, transversal, en la que se encuestó a 238 pacientes hospitalizados. Reportan en los resultados entre los pacientes con diabetes 24.7% tuvieron moderado riesgo cardiovascular y 55.4% alto riesgo cardiovascular utilizando el score de Framingham.

Miranda G (2016) En un estudio retrospectivo casos y controles realizado en hospital EsSalud GAI a 231 pacientes diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente con EHNA: 147 con DM2 con mal control glicémico y 84 pacientes diabéticos con adecuado control. El objetivo fue determinar si existe diferencia significativa entre los parámetros metabólicos de EHNA en pacientes DM2 de reciente diagnóstico controlados y no controlados. Resultados: Los parámetros metabólicos significativos fueron género masculino, el nivel de triglicéridos >200 mg/dl, nivel de HbA1c >7 % y la dosis de metformina >2 gr.

2.3 Bases Teóricas

En 1980 Ludwig y col. acuñó el término esteatohepatitis no alcohólica, una entidad hepática semejante a la hepatitis alcohólica, pero sin el antecedente importante de consumo de alcohol, a la que denominó esteatosis hepática no alcohólica. En esta patología los adipocitos son disfuncionales y resistentes a la insulina, que sobrecarga al hígado de ácidos grasos libres y liberando citoquinas que promueven una resistencia a la insulina e inflamación crónica sistémica contribuyendo a la acumulación de grasa en el hígado.

En el estudio Dallas Heart Study y en el meta-análisis **Petaja EM, Yki-Jarvinen (2016)**, se consideró en sujetos sanos que la cantidad de grasa hepática es menor a 5.5 %, de tal forma que la esteatosis hepática fue definida como la cantidad de grasa hepática mayor al 5.5%.

La EHNA incluye dos trastornos anatómicos patológicamente diferentes, que tienen pronósticos distintos: Esteatosis hepática no alcohólica simple (EHNA simple) y esteatohepatitis no alcohólica o NASH (siglas en inglés). Esta última abarca fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. La EHNA incluye: a) esteatosis sola, b) esteatosis con inflamación lobulillar o portal, sin degeneración balonizante, c) esteatosis con degeneración balonizante, pero sin

inflamación. El diagnóstico de la esteatohepatitis no alcohólica requiere la presencia conjunta de esteatosis, degeneración balonizante e inflamación lobulillar.

Diehl A, Day C (2017) En su estudio que incluyó más de 8.5 millones de personas de 22 países mostró que más del 80% de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica presentan sobrepeso u obesidad, 72% tienen dislipidemia y 44% diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

La importancia de poder diferenciar los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica de aquellos con EHNA simple se debe a que los primeros necesitarán estrategias intensivas para reducir el riesgo de enfermedad hepática y muerte derivada de ella.

No obstante, la esteatosis hepática aislada no es completamente benigna, ya que la acumulación de lípidos en los hepatocitos se asocia a estrés metabólico sistémico y éste aumenta los riesgos de enfermedad cardiovascular y cáncer, condiciones que a su vez justifican intervenciones preventivas y terapéuticas. **Diehl A, Day C (2017)**

Por otro lado, la presencia de fibrosis en la EHNA se subclasifica siguiendo una escala de F0 a F4: F0: no fibrosis, F1 portal fibrosis sin septum; F2: portal fibrosis con pocos septum, F3 puentes septales entre venas central y portal; F4 cirrosis. **Diehl A, Day C (2017) y Graffigna M, Catoira N y col (2017).**

Se estima que, entre un 10 al 40% de los pacientes con esteatosis simple progresarán a esteatohepatitis en un período de 8-13 años. Alrededor del 15% de los pacientes con esteatohepatitis y un estadio de fibrosis menor o igual a 2 ($F \leq 2$) progresará a cirrosis en un período de tiempo similar, incrementándose hasta el 25% en los casos de esteatohepatitis con estadio 3 de fibrosis. El 7% de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica en estadio cirrótico desarrollarán hepatocarcinoma en 10 años, y alrededor del 50% necesitarán trasplante hepático o morirán por complicaciones de su enfermedad hepática. **Day CP (2005).**

Según las Guías de la Organización Mundial de Gastroenterología: Enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica (2012), la severidad de la fibrosis hepática es la única medida histológica que predice en forma independiente la enfermedad hepática, trasplante hepático y muerte asociada a enfermedad hepática en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica.

Los pacientes con EHNA tienen una tasa de mortalidad general aumentada respecto a la población general, siendo las causas de muerte más frecuentes la enfermedad cardiovascular. Los pacientes con diagnóstico histológico de esteatohepatitis no alcohólica tienen además un incremento de la mortalidad relacionada a enfermedad hepática.

Los factores de riesgo clínicos relacionados con progresión de la fibrosis en pacientes con EHNA en el análisis de una sola biopsia son: diabetes mellitus tipo 2, edad > 45 años, IMC > 30 kg/m², hipertensión arterial, relación AST: ALT > 1, triglicéridos elevados, niveles de ALT > 2 veces su valor normal, síndrome de apnea del sueño, hígado graso e índice de resistencia a la insulina. Estudios longitudinales en los que analizaron dos biopsias a lo largo de 5 años encontraron como factores de riesgo independiente para progresión a fibrosis: la edad y la presencia de inflamación lobulillar o periportal.

La DM2 se ha relacionado claramente con la aparición de fibrosis y es un predictor independiente de cirrosis y todas sus complicaciones.

Como factores de riesgo asociado a trasplante y muerte se encuentra el estadio de fibrosis, la presencia de DM2 y el tabaquismo y como factor protector al consumo de estatinas, según la guía práctica de la Asociación Americana de estudio de las enfermedades hepáticas (2016).

Los biomarcadores inflamatorios en el plasma se incrementan en las personas con EHNA y esto demuestra que es una enfermedad crónica, sistémica subclínica con un estado de bajo grado de inflamación. Algunos mediadores patógenos del hígado, incluyendo especies reactiva de oxígeno, factor de necrosis tumoral alfa, interleukina (IL-6), PAI-1 y otras citoquinas pro inflamatorias que alteran la glicocálix del endotelio glomerular, sugiere que daría lugar a la aparición de la microalbuminuria. Varios estudios han demostrado que este mediador patogénico de la enfermedad cardiovascular y renal (microalbuminuria) fue significativamente mayor en los pacientes con diabetes y/o obesidad con EHNA que en aquellos sin EHNA. Sin embargo, en reciente metaanálisis, se ha mostrado un riesgo significativo mayor de albuminuria en pacientes con EHNA sin diabetes, pero no se encontró asociación significativa entre los pacientes diabéticos con EHNA. **Wijarnpreecha K, et al (2018)**. Y en relación a la grasa visceral ha sido asociada con microalbuminuria en mujeres, la EHNA no ha sido asociado con microalbuminuria o función renal, lo que sugiere la grasa visceral sería más importante en la etiología de microalbuminuria. **Dekkers IA, et al (2019)**

La fisiopatología de la EHNA y su progresión son promovidos por múltiples factores ,actualmente con el modelo de múltiples golpes paralelos en la que interviene numerosos factores que se vinculan entre si de manera dinámica; factores ambientales (medio ambiente obesogeno) , factores genéticos y modificaciones epigenéticas. La obesidad e insulino resistencia , disregulación de las adipocinas ,lipotoxicidad, estrés del reticulo endoplasmatico y estrés oxidativo, disbiosis o disbacteriosis de la microbiota intestinal, y disruptores endocrinos.

La obesidad no solo tendria un rol en el proceso inicial que lleva a la esteatosis hepática no alcohólica simple sino en su progresión a la esteatohepatitis o NASH, cirrosis y hepatocarcinoma **Marchesini G (2008)**. La expansión del tejido adiposo en la obesidad disminuye su capacidad de reserva del exceso de energia. La disfunción del adipocito y la insulinoresistencia incrementadas lleva al aumento de la lipólisis periférica con el aumento de los ácidos grasos libres , VLDL y el aumento de la leptina con disminución de la adiponectina , que resulta en la acumulación de la grasa intrahepática (esteatosis simple) , que también es amplificada por los lipidos y los carbohidratos provenientes de la dieta, aumentando la lipogénesis de novo, **Donnelly KL, et al (2005)**. Si la esteatosis simple no es oportunamente manejada (insulino resistencia , la obesidad) , el tejido adiposo disfuncional es infiltrado por la celulas inmunes (macrófagos) , que produce y libera citoquinas (factor de necrosis tumoral alfa) , interleuquinas (IL 1, IL6), que semeja a la inflamación de bajo grado. El hígado también es infiltrado por las celulas inmunes y se inicia el proceso inflamatorio intrahepático (esteatohepatitis), si la inflamación no es adecuadamente manejada (insulinoresistencia, obesidad, la diabetes). Las celulas inmunes , incluyendo la célula kupffer, células dendriticas y las células hepática estrellada son activados en el hígado y progresivamente se ve infiltrado por células inmunes, incluyendo los neutrófilos, monocitos , los linfocitos T y principalmente macrófagos. Estas células inmunes liberan citoquinas (que intensifican el proceso inflamatorio y se complica por el proceso de fibrosis hepática. La célula estrellada hepática, que es responsable de la fibrogénesis durante la injuria hepatica crónica por la activación y diferenciación dentro de los miofibroblastos que expresa la actina y diversos tipos de colágeno llevando al depósito de la matrix extracelular y fibrosis. Así mismo la activacion de la célula estrellada hepatica induce la liberación factor estimulador de colonias granulocito-macrofago y la interleukina 15 que prolonga la sobrevivencia de los neutrófilos que contribuye al daño hepático y la fibrosis. **Zhou Z, et al (2018)**.

La lipotoxicidad y la glucotoxicidad son dos procesos que se inician con la exposición del hepatocito a los altos niveles de lípidos y carbohidratos y juegan un papel central tanto en el desarrollo de la esteatosis simple como en la progresión a esteatohepatitis. Los mecanismos fisiopatológicos que conectan la esteatosis simple y la esteatohepatitis incluye los defectos mitocondriales, el estrés retículo endoplasmático y el estrés oxidativo. **Mota M, et al (2016)**

El agravamiento de la fibrogénesis provoca la cirrosis que representa un mecanismo deteriorado de regeneración de tejidos, durante el cual el reemplazo de los hepatocitos sometidos a muerte celular o apoptosis ha fracasado y no hay regeneración del tejido hepático. Se muestra la representación de la fisiopatología de la enfermedad por esteatosis hepática no alcohólica (ver anexo 1).

Diagnóstico

Para el estudio de pacientes con sospecha de EHNA se proponen los siguientes pasos: interrogatorio, examen físico y estudios complementarios. **Graffigna M, Catoira N y col (2017)** y **las guías de la Asociación Europea para el estudio de enfermedades del Hígado (EASL), LaBrecque DR, et al (2014), la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y la Asociación Europea para el estudio de la Obesidad (EASO).**

1.El interrogatorio sobre la ingesta de alcohol que en mujeres deberá ser <20 g/día y en hombres < 30 g/día. Sobre antecedente personal y familiar de diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares, antecedentes de infección por hepatitis B y/o hepatitis C, consumo de fármacos asociados a esteatosis. En la mayoría de los casos, la EHNA no provoca ningún síntoma específico. Puede presentarse síntomas vagos como fatiga, malestar y molestia abdominal

2.Examen físico: determinar índice de masa corporal (IMC kg/m²), circunferencia de cintura, cambios en el peso corporal. En caso de hepatopatía avanzada, podrían observarse telangiectasias, ascitis, ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, eritema palmar.

3. Estudios complementarios:

3.1 Laboratorio: Enzimas hepáticas (TGO, TGP, GGT), Glicemia basal, HbA1c Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), insulinemia de ayuno, índice de resistencia (HOMA-IR), hemograma, Colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos y ácido úrico.

No hay determinaciones de laboratorio específicas de hígado que permitan detectar esteatosis. Hasta el 80% de los pacientes con EHNA tienen concentraciones séricas de las enzimas hepáticas dentro de los límites normales, incluso en estadios de fibrosis avanzada. En ocasiones, puede observarse una elevación leve de las aminotransferasas con cierto predominio de alanina aminotransferasa (ALT) o transaminasa glutámico pirúvica (TGP) en las fases iniciales, fosfatasa alcalina y GGT. También pueden estar aumentadas otras proteínas como alfa-2 macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A y TIMP1 (inhibidor tipo 1 de las metaloproteinasas), pero ninguna es marcador específico de enfermedad EHNA. En cuanto a la relación entre ambas transaminasas, cuando el cociente aspartato amino transferasa o transaminasa glutamato oxalacética / alanina aminotransferasa o transaminasa glutámico pirúvica ($TGO/TGP > 0,8$) permite sospechar estadios avanzados como la fibrosis. **Graffigna M, Catoira N y col (2017).**

Pacientes con cirrosis establecida pueden presentar elevación de las transaminasas y de la bilirrubina, así como un descenso de la albúmina, de plaquetas y prolongación del tiempo de protrombina.

Se han utilizado múltiples biomarcadores y modelos complejos como predictores de daño. Entre éstos existe información sobre fragmentos de citoqueratina-18 (CK-18), un producto de degradación que resulta de la apoptosis de los hepatocitos mediada por caspasa 3, como marcador de apoptosis, con resultados disímiles entre meta-análisis con alta sensibilidad y especificidad, a estudios multicéntricos con limitada utilidad. **Graffigna M, Catoira N y col (2017).**

Se debe evaluar la presencia de comorbilidades asociadas a la EHNA como obesidad, DM2 o Insulinorresistencia y Dislipidemia, en quienes es frecuente encontrar hipertrigliceridemia, descenso del colesterol HDL, hiperglucemia e hiperinsulinemia. Además, en pacientes con EHNA, se debe descartar la posible presencia de elementos del

síndrome metabólico. Tener en cuenta asimismo el Hipotiroidismo, Síndrome de apnea obstructiva del sueño y Síndrome del ovario poliquístico.

Los niveles del colesterol No HDL, que es calculado restando del colesterol HDL del valor del colesterol total, están incrementados en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica que en los pacientes con esteatosis simple, particularmente en aquellas personas que no reciben medicación hipolipemiente **Patil R et al (2017)**. El nivel alto de colesterol No HDL es un parámetro reportado en predecir la presentación de un evento cardiovascular con EHNA comparados con el marcador tradicional de la lipoproteína de baja densidad (LDL-c) y es recomendado en el algoritmo de despistaje para determinar el riesgo de enfermedad cardiovascular. **The Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program (2003)**

El índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) que proporciona un indicador sustitutivo indirecto de la resistencia a la insulina (IR) en los individuos sin diabetes mellitus y con diabetes mellitus . Método validado para medir IR a partir de la glucosa e insulina en ayunas ha sido utilizado en numerosos estudios epidemiológicos y clínicos. El nivel de corte HOMA-IR >3 ha sido validado en población latinoamericana. **Añez R y col (2016)**. Durante el seguimiento en los pacientes con EHNA, los niveles altos del HOMA-IR podría facilitar la identificación de los pacientes con riesgo de esteatohepatitis no alcohólica o de progresión de la fibrosis en casos seleccionados. Una mejoría del HOMA-IR con el descenso de peso puede indicar una mejora metabólica que sea beneficiosa para los pacientes con EHNA.

Los niveles de ferritina pueden estar medianamente elevados en la EHNA, esto no necesariamente indica sobrecarga hepática de hierro, aunque puede impactar en la progresión de la enfermedad, ya que niveles séricos de ferritina aumentados se consideran un predictor independiente de fibrosis hepática avanzada en pacientes con EHNA. **Kowdley K, et al (2012)**. Sin embargo en un estudio realizado en la India, encontraron niveles de ferritina aún en rango normal en el caso de fibrosis y cirrosis por EHNA. **Parikh P, et al (2015)**

Estudios por Imágenes:

Ecografía abdominal: sería el primer método a utilizar por ser no invasivo, accesible y económico, sin exposición a radiación y permite detectar otras anomalías hepáticas, como carcinoma. Para el diagnóstico de esteatosis se compara la ecogenicidad del parénquima hepático con la corteza renal y el bazo. Se observará un aumento en la ecogenicidad del parénquima hepático ante la presencia de vacuolas de grasas intrahepatocitaria.

Con la ecografía pueden determinarse cualitativamente distintos grados de esteatosis hepática: Grado 0: sin esteatosis; Grado 1: leve, presenta aumento de la ecogenicidad hepática, con clara definición de las paredes de la vena porta y venas hepáticas; Grado 2: moderada, con aumento de la ecogenicidad y borramiento parcial de las paredes de la porta y venas hepáticas; y Grado 3: severa, con mayor aumento de la ecogenicidad hepática y pérdida de los contornos posteriores hepáticos. Las limitaciones de la ecografía es que no permite una medición cuantitativa de la esteatosis, es operador y equipo dependiente, tiene pobre sensibilidad para diferenciar esteatosis hepática de fibrosis y cirrosis y no detecta de manera fiable la esteatosis cuando es $< 20\%$ o en los individuos con un índice de masa corporal (IMC) elevado ($> 40 \text{ kg/m}^2$). **Hernández R (2011)**. En un metaanálisis, la ecografía un método no invasivo se comparó con la histología el gold estándar tiene una sensibilidad de 84.8% (IC95% 79.8-88.9), especificidad 93.6% (IC 95% 87.2- 97%) para la detección de esteatosis moderada-severa ($\geq 20\text{-}30\%$ hepatocitos con infiltración grasa. Con un área bajo la curva, AUROC 0.93. **Khoy N, et al (2014)**. Cuando la ecografía hepática se usa con factores clínicos apropiados y la esteatosis implica más del 33% del hígado, la ecografía puede diagnosticar de manera confiable la enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Tomografía axial computarizada (TAC) de alta resolución: sin medio de contraste, es considerado el mejor método para la valoración del hígado graso, al permitir medir la atenuación del hígado y compararlo con otros órganos como el bazo. Cuando la atenuación del hígado es inferior a la atenuación del bazo, se puede considerar el diagnóstico de esteatosis hepática. Varios estudios han confirmado que este método tiene una alta sensibilidad (88-95%) y especificidad (90-99%). Al igual que la ecografía, es útil para detectar esteatosis grado 2-3, pero no para esteatosis grado 1. No es un método operador dependiente, pero tiene que considerarse la exposición a la radiación de los pacientes.

Resonancia Magnética: es uno de los métodos más sensibles, con buena correlación con la histología en pacientes con EHNA y puede detectar esteatosis con sólo 3% de contenido graso. Se utilizan dos técnicas: el desplazamiento químico y la espectroscopia. En la primera, el hígado con esteatosis se verá negro, en fuera de fase. La técnica de desplazamiento químico es simple, cubre todo el hígado, es más específica y sin exposición a radiación, sin embargo, no permite cuantificar la grasa. La espectroscopia mira la composición de los órganos y puede cuantificar la grasa presente, incluso pequeñas cantidades en el parénquima hepático. Si bien tiene mayor precisión diagnóstica que la ecografía abdominal y la TAC, es un método de mayor costo y sólo los equipos más modernos tienen disponibilidad de espectroscopia.

La ecografía abdominal, la Tomografía axial computarizada y la Resonancia Magnética no pueden evaluar fibrosis. Para poder estudiarlas por métodos no invasivos se puede medir la elasticidad/rigidez hepática utilizando ecografía y Resonancia Magnética.

Índices para el diagnóstico y progresión de la EHNA

Aunque algunos de estos scores aún precisan de validación a nivel poblacional. Tenemos las siguientes pruebas no invasivas para EHNA : SteatoTest (ST), Fatty liver index (FLI), NAFLD fibrosis score (NFS), Lipid accumulation product (LAP), Hepatic steatosis index (HSI).

NAFLD fibrosis score (NFS) o puntaje de fibrosis por hígado graso no alcohólico , método no invasivo con parámetros clínicos y bioquímicos permiten predecir fibrosis severa en la esteatosis hepática no alcohólica con alta exactitud. Está validado y se calcula utilizando 6 variables (edad, índice de masa corporal (IMC), presencia o ausencia de hiperglucemia, recuento de plaquetas, albúmina y ratio TGO/TGP). Según **Angulo P, Hui JM, et al (2007)**, **Angulo P, Bugianesi E, et al (2013)** y **Patel YA, et al (2018)**, este método es útil para identificar pacientes con alta probabilidad de fibrosis, enfermedad hepática severa que podrían beneficiarse con una biopsia hepática programada. Un NFS > 0,676 identifica la presencia de fibrosis avanzada con una sensibilidad y especificidad de 33 y 98%, respectivamente. Un puntaje de fibrosis NAFLD inferior a -1.455, se puede excluir la fibrosis hepática avanzada con gran precisión. Los puntajes entre -1.455 y 0.676 se consideran "indeterminados". Se han validado en otros estudios con biopsia hepática, **Go AS, Chertow GM, et al (2004)** y **Shah AG, et al (2009)**. Se presenta la formula del

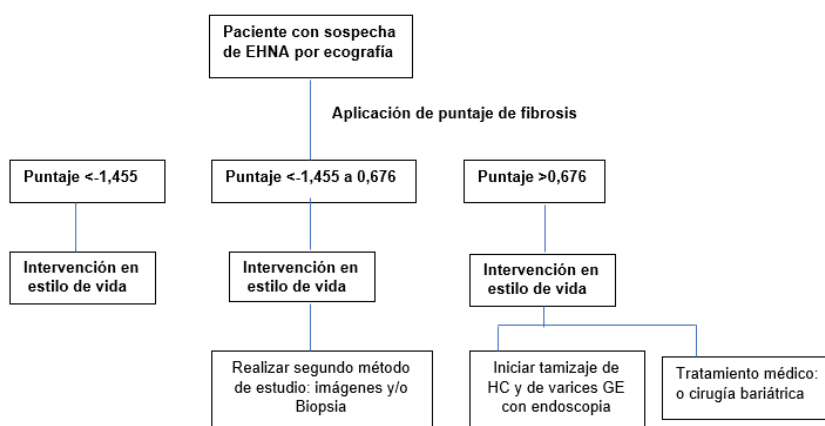
puntaje de fibrosis de EHNA y el algoritmo propuesto de manejo de EHNA según el puntaje de fibrosis.

Fórmula del puntaje de fibrosis de EHNA

Escala de Puntaje	Fórmula	Puntos de corte
Fibrosis por EHNA	$-1,675 + 0,037 \times \text{edad} + 0,094 \times \text{IMC (kg/m}^2\text{)} + 1,13 \times \text{diabetes /GAA (1=si; 0=no)} + 0,99 \times \text{razón}$	No $\leq -1,455$
	$\text{AST/ALT} - 0,013 \times \text{plaquetas (x10}^9\text{/l)} - 0,66 \times \text{albumina (gr/dl)}$	Si $\geq 0,676$

IMC: índice de masa corporal, GAA: glucosa anormal en ayunas, AST (TGO)/ALT (TGP)

Algoritmo de manejo con aplicación de puntaje de fibrosis EHNA



HC: hepatocarcinoma, GE: gastroesofágicas. Castera L (2013)

Otro marcador no invasivo y de bajo costo es el FIB-4, que utiliza los parámetros de edad, TGO o AST, TGP o ALT y recuento de plaquetas, en reciente estudio de meta-análisis el FIB-4 junto con NAFLD score fibrosis demostró el área bajo la curva para el diagnóstico de fibrosis severa y /o cirrosis fue de 0,84. **Xiao G, et al (2017)**

La elastografía transicional es otro método no invasivo y buena reproducibilidad para diagnóstico de fibrosis y exclusión de cirrosis con un área bajo la curva (AUROC de 0,84), **Friedrich-Rust M, et al (2016)** y **Xiao G, et al (2017)**, establece la severidad de la enfermedad hepática y brinda pronóstico. Una desventaja en nuestro medio es el costo y la dificultad técnica al evaluar a pacientes con obesidad mórbida.

Biopsia hepática: es el único método que permite diagnosticar, clasificar y predecir la evolución de la esteatohepatitis no alcohólica y conocer de manera fiable el grado fibrótico,

lo que condiciona el pronóstico y la terapéutica. Además, permite descartar la presencia de otras enfermedades hepáticas causales o concomitantes a la esteatohepatitis.

A pesar de estos beneficios, es un procedimiento invasivo y no exento de complicaciones como dolor, sangrado intraperitoneal, hematoma subcapsular, perforación accidental de un órgano, infección y muerte. Solo el 0,01% de las biopsias hepáticas son fatales. Puede haber la posibilidad de un error de muestreo y generar confusión en el diagnóstico o la severidad.

Tratamiento

En la actualidad, no existe un tratamiento farmacológico específico para la enfermedad de hígado graso no alcohólico ni para esteatohepatitis no alcohólica.

El tratamiento no farmacológico como, el cambio de estilo de vida es considerado el tratamiento de primera línea para el manejo de pacientes con EHNA. Se ha demostrado que la pérdida de peso producido solo con la alimentación saludable (baja en grasas y baja en hidratos de carbono de absorción simple) o en combinación con el ejercicio es asociada con la mejora en la histología de EHNA.

La evidencia actual señalan que el tratamiento y algunos estudios pilotos sugieren que se debe concentrarse en agentes que disminuyan la resistencia a la insulina como la tiazolidinedionas (pioglitazona), agonistas GLP1, metformina etc.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que más del 75% de las enfermedades cardiovasculares prematuras se pueden prevenir y que la mejora de los factores de riesgo puede ayudar a reducir la creciente carga de enfermedades cardiovasculares **WHO online (2016)**. Si bien la edad y la genética son factores de riesgo inevitables para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. La evidencia sugiere que en el proceso de desarrollo de la enfermedad cardiovascular intervienen otros factores de riesgo cardiovascular prevenibles, como la dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes tipo 2 por lo tanto, la reducción del riesgo es crucial y el predecir el riesgo cardiovascular nos permite implementar medidas preventivas no farmacológicas y farmacológicas para disminuir la alta morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Diversos estudios han demostrado que los pacientes diagnosticados de EHNA tienen mayor riesgo y prevalencia e incidencia de enfermedad cardiovascular subclínica **Oni ET, et al**

(2013) y clínico a nivel coronario, cerebro vascular y vasculopatía periférica que la población general. **Ampuero J, et al (2015)**. En estos estudios la EHNA fue diagnosticado por (ecografía) y se ha asociado a mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular independiente del síndrome metabólico y sus componentes, como la obesidad, diabetes tipo 2, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial, de los factores de riesgo cardiovascular clásicos y de la medicación concomitante. **Wong VW, et al (2011), Targher G, Bertolini L, et al (2007), Lu H, et al (2009), Bonapace S et al (2012)**.

El no-HDL colesterol se ha reportado ser superior en predecir la incidencia de enfermedad y mortalidad cardiovascular en pacientes con EHNA comparado con el marcador LDL colesterol. **Patil R, et al (2017), Su X, et al (2019)**

Por otro lado, el objetivo principal en pacientes con enfermedad coronaria es el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) en las últimas décadas. **Dembowski E, et al (2009)**. Sin embargo, a pesar un tratamiento agresivo de reducción de LDL-c, los pacientes aún presentan un riesgo residual (No HDL colesterol) significativo de eventos cardiovasculares mayores. El No-HDL colesterol es calculado como la diferencia entre el colesterol total y HDL- c y contiene todas las lipoproteínas aterogénicos (quilomicrón, lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), LDL-c, lipoproteína de densidad intermedia (IDL). Las guías actuales han enfatizado la importancia del no-HDL colesterol para guiar las estrategias de prevención cardiovascular y han señalado como un objetivo terapéutico y recomiendan 30 mg/dl mas alto que los objetivos de LDL-c. Recientemente se ha sugerido que un nivel de triglicéridos biológicamente ideal es inferior a 150 mg/dl **Pongsuthana S, et al (2016)**, por lo que el nivel de VLDL-c sería inferior a 30 mg/dl.

Los pacientes con EHNA con esteatohepatitis o fibrosis tienen alta prevalencia de enfermedad cardiovascular. En pacientes con EHNA en riesgo de progresión de la enfermedad hepática el uso de No-HDL colesterol proporciona un valor importante en la estratificación y como objetivo para la terapia de reducción de los lípidos.

Estimación del riesgo cardiovascular (RCV)

En este estudio, para la estimación del RCV, se utilizó la tabla de Framingham. Esta tabla utiliza un método de puntuación en base a las siguientes variables: edad (30-74 años), sexo, HDL-c mg/dl (lipoproteína de alta densidad), colesterol total mg/dl, presión arterial sistólica

mmHg, tratamiento de la hipertensión arterial (si/no), tabaquismo (sí/no), diabetes (si/no) que nos permite calcular el riesgo 10 años de enfermedad cardiovascular que incluye enfermedad coronaria, enfermedad cerebro vascular periférica e insuficiencia cardíaca. Según el grado; RCV bajo $<10\%$, RCV moderado 10% a $<20\%$, RCV alto $\geq 20\%$. **D'Agostino RB, et al (2008).**

El cálculo del riesgo cardiovascular en pacientes con EHNA . Hay algunos puntajes o scores como la del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón, QRISK2 que se puede usar en pacientes con EHNA incluye entre sus variables la obesidad y la diabetes. **Rabar S, et al (2014)** y el de Framingham risk score incluye la diabetes, pero no obesidad.

Se ha validado en pacientes con EHNA el score de Framingham como predictor de riesgo enfermedad cardiovascular a 10 años, un modelo útil para identificar el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes EHNA con múltiples factores de riesgo **Treeprasertusuk S, et al (2012).**

Todos los pacientes con EHNA debería estratificarse el riesgo de enfermedad cardiovascular y repetirlo cada 1 a 2 años.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Tipo y diseño de la investigación

Estudio analítico, observacional, correlacional

3.2 Unidad de análisis:

Paciente diabético tipo 2 o No diabético con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica.

3.3 Población del estudio

Pacientes diabéticos tipo 2 o No diabético con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el año 2017.

3.4 Tamaño de la Muestra

Fórmula:

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{c(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

Bajo los supuestos:

- OR= W= 2,5
- P2= 0,30
- $p_1 = \frac{wp_2}{(1-p_2)+wp_2} = 0,51$
- $p = \frac{p_1 + p_2}{2} = 0,405$
- $z_{1-\alpha/2} = 1,96$
- $z_{1-\beta} = 0,84$
- C= Razón de control por caso=1
- Potencia= 80%
- Nivel de confianza= 95%=0,95

Se resuelve la ecuación:

$$n = \frac{(1,96\sqrt{(1+1)0,405(1-0,405)} + 1,96\sqrt{(1 \times 0,51(1-0,51) + 0,30(1-0,30)})^2}{1(0,30 - 0,51)^2}$$

$n = 85$. (total de la muestra 170 personas, 85 con Diabetes y 85 No diabéticos)

3.5 Selección de la Muestra

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

3.6 La técnica e instrumento de recolección de datos

La recolección de datos se realizó directamente por el investigador. Se procedió a llenar una ficha clínica como instrumento de recolección de datos previamente elaborado donde se registraron los datos demográficos, clínicos, valores de laboratorio de glucosa o test de tolerancia a la glucosa, insulina basal, hemoglobina glicosilada A1c, perfil lipídico, perfil hepático, creatinina, microalbuminuria, hemograma, ácido úrico, TSH y de imagen, ultrasonido de hígado realizados en los casos y controles. Diagnóstico de esteatosis hepática por estudio ecográfico, se evaluó la presencia de riesgo de fibrosis significativa con el NAFLD score fibrosis y con el score o Puntaje de Framingham se evaluó el riesgo cardiovascular.

Procedimientos para la recolección de datos

Se realizó siguiendo los siguientes pasos:

Durante la consulta ambulatoria de endocrinología realizada en el HNDEM, se evaluó a los pacientes citados y se incluyó a los diabéticos tipo 2 (DM2) con un tiempo de diagnóstico no mayor de 5 años, se asignó a un control por cada caso detectado (No DM) hasta completar el tamaño muestral requerido y que cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión si es DM tipo 2 o si No es diabético.

Criterios de inclusión:

- **Persona con diagnóstico de DM tipo 2** de ambos sexos de 30 a 70 años con un tiempo de enfermedad no mayor de 5 años y sin evidencia clínica de enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, desorden cerebro vascular e insuficiencia vascular periférico) con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica

Criterios de exclusión:

- DM tipo 1.
- Formas secundarias de hígado graso

Uso de amiodarona, glucocorticoide, isoniazida, metrotexato, valproato, tamoxifeno y antirretrovirales.

Antecedentes de hepatitis B y C, Enfermedad de Wilson

Enfermedades autoinmunes.

Hipotiroidismo, Hipopituitarismo.

- Consumo de alcohol crónico (dos o más tragos al día) o >20 gr en mujeres o 30 gr en los varones).
- Diabéticos tipo 2 con enfermedad cardiovascular (Infarto de miocardio, desorden cerebro vascular y enfermedad vascular periférica)
- Antecedente o historia de neoplasia maligna.
- Medicados con vitamina E, pioglitazona y análogos de GLP-1.

Criterios de inclusión:

Persona No diabética, de ambos sexos de 30 a 70 años, asintomático sin evidencia clínica de enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, desorden cerebro vascular e insuficiencia vascular periférica) con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica

Criterios de exclusión:

- Prediabetes
 - Formas secundarias de hígado graso
- Uso de amiodarona, glucocorticoide, isoniazida, metrotexato, valproato, tamoxifeno y antirretrovirales.
- Antecedentes de hepatitis B y C, Enfermedad de Wilson
- Enfermedades autoinmunes.
- Hipotiroidismo, Hipopituitarismo.
- Consumo de alcohol crónico (dos o más tragos al día) o >20 gr en mujeres o 30 gr en los varones).
 - Con enfermedad cardiovascular (Infarto de miocardio, desorden cerebro vascular y enfermedad vascular periférica)
 - Antecedente o historia de neoplasia maligna.
 - Medicados con vitamina E, hipolipemiantes y metformina.

Posterior a la firma del consentimiento informado se registró en una ficha clínica previamente elaborado los datos de edad, sexo, consumo de tabaco y antecedentes familiares de diabetes. Se registro las medidas antropométricas de peso, talla, índice de masa corporal, la circunferencia abdominal (CA), presión arterial sistólica y diastólica, la presencia de acantosis nigricans y el tratamiento hipoglicemiante, antihipertensivo e hipolipemiante. Luego se procedió a realizarle los exámenes de laboratorio en el Instituto de investigaciones clínicas de la UNMSM en condiciones de ayuno de 10 horas. La glucosa o el test de tolerancia a la glucosa, perfil lipídico, perfil hepático y creatinina los cuales se procesaron por métodos enzimáticos convencionales. La microalbuminuria por el método inmunturbidimétrico. La HbA1c mediante el metodo de electroforesis capilar. La insulina y la tirotopina (TSH) por el método de quimioluminiscencia estos fueron procesados en el laboratorio Blufstein. El nivel de resistencia a la insulina se determinó según el modelo homeostático de insulinoresistencia mediante el índice $HOMA-IR = G \text{ mmol} \times \text{Insulina basal} \text{ uUI/l}$ y dividido por 22.5, considerándose resistencia a la insulina un valor de ($HOMA-IR > 3.0$), **Matthews DR (1985)**.

El procedimiento y reporte del informe del ultrasonido de hígado fue realizado por dos médicos radiólogos ecografistas certificados del servicio de radiología del Hospital Nacional Dos de Mayo. Usando un transductor convexo de 3.5 MHz de un equipo Philips HD15, para evaluar la presencia o no de esteatosis hepatica no alcoholica sobre la base de los 4 criterios conocidos ,el contraste ecogénico hepatorenal, brillo hepático, atenuación profunda y perdida ecovascular. Reportado en el manual de ecografia básica. **Grupo de Ecografia Clinica SEMI (<http://www.ecografiaclinica.es/higado/>)**.

La enfermedad por esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), según la ecografia o ultrasonido los grados fueron : EHNA leve , EHNA moderada y EHNA severa. Ademas según el puntaje o score de riesgo de fibrosis por hígado graso no alcoholico (NAFLD fibrosis score) se determino si presentó riesgo de fibrosis significativa o enfermedad hepática avanzada.

- El puntaje de fibrosis por EHNA inferior a -1.455, se interpreta como ausencia de riesgo fibrosis hepática avanzada (F0-F2).
- El puntaje entre -1.455 y 0.676 se interpreta como riesgo "indeterminado"

- El puntaje de fibrosis EHNA $>0,675$ se interpreta como riesgo de fibrosis hepática avanzada (F3-F4).

Go AS, Chertow GM, et al (2004) y Shah AG, et al (2009).

El riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años, se determinó según el puntaje global de Framingham en la que incluyeron las siguientes variables :

- Edad 30 a 74 años
- Sexo: Masculino o Femenino
- Nivel de la lipoproteína de alta densidad (HDL-c)
- Nivel de Colesterol total
- Nivel de presión arterial sistólica o tratamiento de la hipertensión arterial (si/no).
- Tabaquismo (si/no).
- Diabetes (si/no).

Los resultados según el grado de riesgo de enfermedad cardiovascular (RCV) :

RCV bajo : $<10\%$, RCV moderado: 10% a $<20\%$, RCV alto : $\geq 20\%$.

D'Agostino RB, et al (2008). <https://www.uptodate.com/contents/calculator-cardiovascular-risk-assessment-10-year-men-patient-education>

El diagnóstico de síndrome metabólico se realizó cuando presentaron obesidad abdominal más 2 de los 4 criterios propuestos por Armonización del Síndrome Metabólico en el 2009 (que propone el incremento de la circunferencia abdominal : definición específica para la población y país) y no se usó el propuesto por el NCEP -ATP III, en el cual los niveles de corte del incremento de la circunferencia abdominal empleados son para población anglosajona. Por lo que la obesidad central u obesidad abdominal en el presente estudio se consideró por la medida de la circunferencia abdominal (CA), la CA >87 cm en las mujeres y CA >97 cm en los varones, de acuerdo a lo determinado en nuestro medio por **Medina-Lezama y col (2010)**.

- La presión arterial tomada sistólica igual o mayor de 130 mmHg o presión arterial diastólica igual o mayor de 85 mmHg o tratamiento antihipertensivo.
- Niveles de triglicéridos >150 mg/dl o HDL-c bajo <40 mg/dl en varones o HDL <50 mg/dl en las mujeres.
- La glucosa en ayunas mayor 100 mg/dl o estar en tratamiento de la diabetes.

El perfil metabólico no controlado se determinó cuando presentaron 2 o mas factores de riesgo cardiovascular no controlados ($FRCV \geq 2$) de los siguientes:

- Obesidad central u obesidad abdominal , si la CA >87 cm en las mujeres y CA >97 cm en los varones.
- Dislipidemia, dado por una alteración en la combinación de los triglicéridos >150 mg/dl y HDL bajo <40 mg/dl ó LDL -c >130 mg/dl ó el no-HDLcolesterol >160 mg/dl.
- No control adecuado de la hiperglicemia ($HbA1c >7\%$)
- Presencia de microalbuminuria >30 mg/gr de creatinina
- Enfermedad renal crónica (ERC : estadio 3 a) determinado por la estimación de la tasa de filtración glomerular de 45 a 59 ml/minuto, mediante la ecuación Chronic Kidney Disease Epidemiology, CKD-EPI. (https://www.merckmanuals.com/medical-calculators/GFR_CKD_EPI-es.htm)

Se completó la base de datos, codificándose las variables requeridas y se realizó el análisis estadístico respectivo.

3.8 Análisis de datos

Se presentan las frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y medias y desviación estándar para las variables numéricas en función a las pruebas de normalidad (se considerará significativo a todo valor de $p < 0,05$).

Para el análisis de relación o correlación entre variables categóricas se aplicó el Chi cuadrado de Pearson. Al encontrarse con un valor esperado <5 , se procedió a realizar la corrección de Yates. De acuerdo a **Bardina X (2009)**, en función del valor de significancia se interpreta. La significancia $\leq 0,05$ Dependencia o relación significativa y la significancia $> 0,05$ Independencia o relación no significativa.

Por otro lado, en base a las pruebas de normalidad para las variables numéricas, se procedió a realizar una T de student o U de Mann Whitney según corresponda.

Se realizó un ajuste en función a los posibles confusores, para lo cual se hizo un análisis de regresión logística binaria por el método de paso por paso. (considerándose significativo a un valor de $p < 0,05$). Todos los datos fueron procesados en el software estadístico SPSS versión 23 y Microsoft Excel 2016.

3.9 Aspectos Éticos

Los pacientes que intervinieron en el presente estudio de investigación lo hicieron en forma voluntaria, a quienes se les explicó el propósito del estudio, los exámenes auxiliares de laboratorio y la ecografía abdominal que se les iba a realizar, contaron con el formato del consentimiento informado el cual lo firmaron luego de leerlo detenidamente y contestar sus preguntas. El estudio fue evaluado y aprobado por el comité de ética del Hospital Nacional Dos de Mayo. Así mismo se tuvo la aprobación de la Oficina de Capacitación, Docencia e Investigación del Hospital Nacional Dos de Mayo.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 RESULTADOS

Se estudió una muestra de 170 pacientes de ambos sexos entre las edades de 33 a 66 años, 85 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con esteatosis hepática no alcohólica de 2 a 5 años de enfermedad y 85 no diabéticos (No DM) con esteatosis hepática no alcohólica asintomáticos, ambos grupos sin enfermedad cardiovascular (infarto cardiaco, desorden cerebrovascular, vasculopatía arterial periférica e insuficiencia cardiaca) que fueron atendidos en los consultorios de medicina del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el año 2017. Según las características clínicas, se observó que el sexo femenino predominó en ambos grupos, la mediana de la edad fue mayor en el grupo DM2 y la mediana de la circunferencia abdominal (CA) fue mayor en el grupo No DM. En relación a las medias, los niveles del índice de masa corporal (IMC), presión arterial, niveles de creatinina, tasa de filtración glomerular estimada y la tirotropina (TSH) no se encontró diferencia estadística significativa al compararse los DM2 con los No DM, ver cuadro 1.

Hubo antecedentes familiares de primer grado de diabetes en 41 (48%) con DM2 y 46 (54%) en el grupo No DM. El tratamiento hipoglicemiante recibido en los pacientes DM2 61 (72%) fue la metformina de 1700 a 2550 mg/día y 24 (28%) recibió tratamiento en combinación con metformina; sulfonilureas (glibenclamida y glimepirida), inhibidores DPP-4 (sitagliptina) e insulina de acción intermedia NPH.

Cuadro 1. Características clínicas de diabéticos tipo 2 y No diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica. Hospital Dos de Mayo. 2017

	DM	No DM	
n= 170	n =85	n=85	p
Sexo F	50 (59%)	46 (54%)	0,643
M	35 (41%)	39 (46%)	
Mediana edad (años)	54 r(46-58)	50 r(41.5-55)	0,009
	52.14±8.4	48.98±8.6	
IMC (kg/m2)	31.8±5.16	32.2±4.77	0,604
Mediana C.A (cm)	101 r(94.5-109)	105 r(97.5-112.5)	0,021
	103.4±11.4	105.7±10.2	
PA sistólica (mmHg)	118.4±13.8	117.9±13.5	0.903
PA diastólica (mmHg)	73.3±7.9	73.8±7.7	0,706
creatinina (mg/dl)	0,68±0,15	0,70±0,15	0,382
Estimación TFG	103,3±13,8	104.7±12,6	0,480
TSH (uUI/ml)	2.49±1.4	2.48±1.5	0.68
r= rango intercuartil , media ± DS : IMC= índice de masa corporal, C.A= circunferencia abdominal,			
PA= presión arterial, TFG= tasa de filtracion glomerular, TSH= tiotropina.			

Según las características bioquímicas, los valores de la glucosa y de la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) fueron significativamente más altos en DM2 con esteatosis hepática no alcohólica comparados con el grupo No DM con esteatosis hepática no alcohólica. Las medias de los valores de las transaminasas (TGO, TGP) y el ácido úrico fueron más altas en el grupo No DM comparado con el grupo de DM2 sin diferencia estadística significativa.

En relación al perfil lipídico las medias fueron más altos en el grupo DM2 que el grupo No DM, a excepción de la media del HDL-c que fue más bajo en el DM2 que el grupo No DM, sin diferencia estadística, ver cuadro 2.

Se realizó en el grupo No DM el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR), el 61 (72%) tuvo un HOMA-IR > 3.0, de los cuales 37 (43.5 %) tuvieron un HOMA-IR >5. No se realizó el índice HOMA-IR en los DM2.

Cuadro 2. Características bioquímicas en diabéticos tipo 2 y No diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica. Hospital Dos de Mayo.2017

	DM	No DM	
n= 170	n =85	n=85	p
Mediana Glucosa mg/dl	142 r(114-201,5)	96 r(89-102)	0,001
	165,7±68,1	94,9±8,8	
Mediana HbA1c %	7,2 r(6,45-9,54)	5,5 r(5,3-5,8)	0,001
	8,0±2,2	5,4±0,1	
AST (TGO) U/L	35,3±16,5	36,6±26,2	0,361
ALT (TGP) U/L	53,7±31,7	55,3±39,0	0,607
acido úrico mg/dl	3,9±1,1	4,2±1,6	0,380
Colesterol mg/dl	208,9± 45,6	205,4±36,5	0,584
Triglicéridos mg/dl	197,0± 86,9	194,6±112,5	0,530
HDL-c mg/dl	42,0±10,1	43,0±9,8	0,520
LDL-c mg/dl	128,8±38,5	125,6±33,8	0,580
VLDL-c mg/dl	37,3±14,8	35,3±14,1	0,377
No-HDLc mg/dl	166,8±43,3	162,3±35,4	0,460
r= rango intercuartil, media ± DS: Hb= hemoglobina, HbA1c= hemoglobina glicosilada, AST = aminotransferasa			
ALT = alanina aminotransferasa, HDL= lipoproteína de alta densidad, LDL= lipoproteína de baja densidad			
VLDL= lipoproteína de muy baja densidad			

La frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) modificables encontrados en DM2 y No DM, en forma descendente fueron la obesidad (IMC >30 kg/m²), el síndrome metabólico (SM), dislipidemia dado por (no HDL-c >160 mg/dl o la combinación triglicéridos >150 mg/dl con HDL <40 mg/dl o LDL-c >130 mg/dl), hipertensión arterial (HTA) y consumo de tabaco, (ver cuadro 3). En relación a la distribución, la obesidad de tipo central fue el más frecuente en ambos grupos, 90%. El SM fue significativamente más frecuente en los DM2: 66% que los No DM 35%, p<0,01. Otros FRCV en DM2: 53 % presentaron hiperglicemia no controlada con una hemoglobina glicosilada (Hb A1c > 7 %), la microalbuminuria >30 mg/dl en 3.5% y 1.2% enfermedad renal crónica estadio 3 a (ERC) y el ácido úrico elevado se encontró 4 (4.7%) en los No DM, (ver figura 1).

Cuadro 3. Frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular modificables en diabéticos tipo 2 y No diabéticos. Hospital Dos de Mayo. 2017

		DM	No DM	
		n =85	n=85	p
Factores de riesgo				
Obesidad (IMC >30 kg/m ²)	si	58 (68%)	51 (60%)	0,337
	no	27 (32%)	34 (40%)	
Síndrome metabólico	si	56 (66%)	30 (35%)	<0,01
	no	29 (34%)	55 (65%)	
No- HDLc >160 mg/dl	si	46 (54%)	44 (52%)	0,878
	no	39 (46%)	41 (48%)	
Tg >150 y HDL<40 mg/dl	si	39 (46%)	31 (36%)	0,275
	no	46 (54%)	54 (64%)	
LDLc > 130 mg/dl	si	36 (42%)	37 (44%)	0,876
	no	49 (58%)	48 (56%)	
Hipertensión arterial	si	26 (31%)	16 (19%)	0,109
	no	59 (69 %)	69 (31%)	
Tabaco	si	13 (15%)	11 (13%)	0,826
	no	72 (85%)	74 (87%)	

DM= diabéticos tipo 2, No DM = no diabéticos. Tg= triglicéridos, LDL= lipoproteína baja densidad

Fuente: Datos propios.

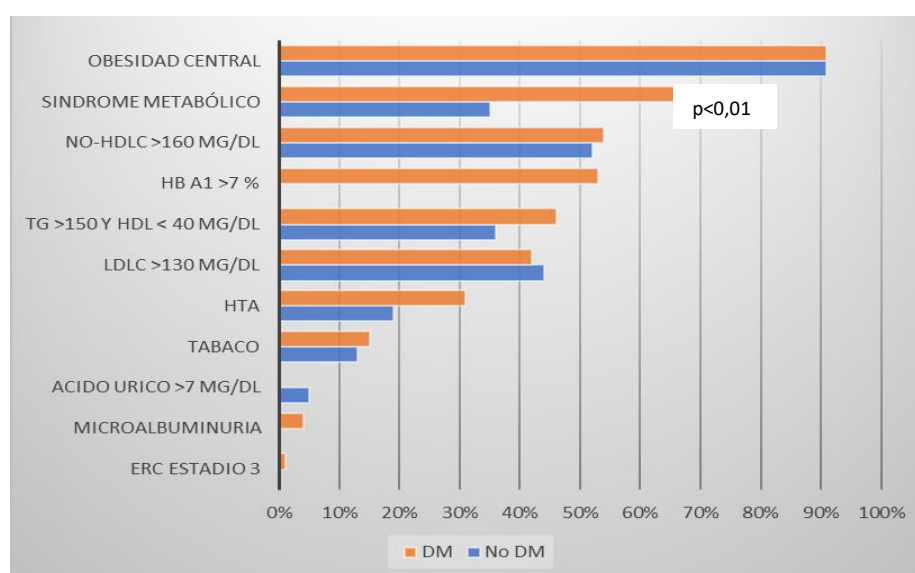


Figura 1. Factores de riesgo cardiovascular en diabéticos tipo 2 y No diabéticos. Hospital Dos de Mayo. 2017 (n = 170).

Fuente. Datos propios

Según el número de factores de riesgo cardiovascular (FR). De 4-5 FR, hubo mayor proporción en los DM 2 con esteatosis hepática no alcohólica 27 (63%) que los No DM con esteatosis hepática no alcohólica 16 (37%), de 2-3 FR fueron frecuentes en DM 2, 46 (52%) y No DM 43 (48%) y de 0-1 FR, hubo menor proporción en el grupo DM2, 12 (32%) que el grupo No DM 26 (68%), ver figura 2.

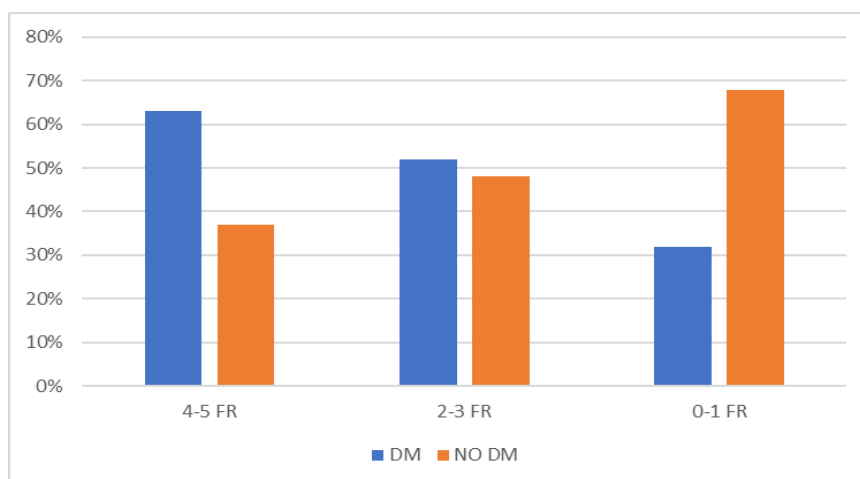


Figura 2. Factores de riesgo cardiovascular en diabéticos tipo 2 y No diabéticos. Hospital Dos de Mayo 2017 (n=170)

Fuente. Datos propios

La esteatosis hepática diagnosticada por ecografía, en la muestra estudiada según el grado, esteatosis hepática no alcohólica leve 91 (53%), moderado 74 (44%) y severo 5 (3%).

El grado de esteatosis hepática no alcohólica leve fue 47 (55%) en DM2 y 44 (52%) en No DM, de grado moderado, 34 (40%) en DM2 y 40 (47%) en No DM y de grado severo, 4 (5%) en DM2 y 1 (1%) en No DM, ver cuadro 4.

Cuadro 4. Grado de esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos tipo 2 y No diabéticos. Hospital Dos de Mayo.2017

ESTEATOSIS HEPATICA	DM	NO DM	Total
Leve	47 (55%)	44 (52%)	91 (53.5%)
Moderada	34 (40%)	40 (47%)	74 (43.5%)
Severa	4 (5%)	1 (1.0%)	5 (3.0%)
Total	85 (100%)	85 (100%)	170 (100%)

DM= diabéticos tipo 2, NO DM = No diabéticos. Fuente. Datos propios

No se encontró riesgo de fibrosis significativa (F3-F4) en ambos grupos estudiados según el puntaje de riesgo de fibrosis por hígado graso no alcohólico (NAFLD fibrosis score).

Hubo un mayor porcentaje de riesgo indeterminado de fibrosis, en los DM2 59 (69%) que los No DM 7 (8%) con diferencia estadística significativa, $p < 0.001$ comparados con los que presentaron ausencia de riesgo de fibrosis (F0-F2) en el grupo de los DM2, 26 (31%) y en los No DM, 78 (82%). ver figura 3.

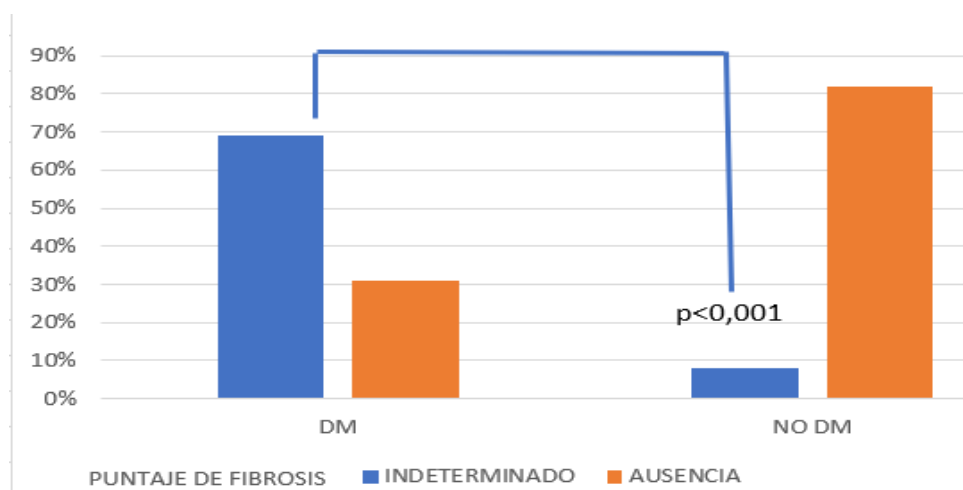


Figura 3. Riesgo de fibrosis en diabéticos tipo 2 y No diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica. Hospital Dos de Mayo. 2017 (n=170)

Fuente. Datos propios

El grado de riesgo cardiovascular (RCV) según el puntaje de Framingham en la muestra estudiada con esteatosis hepática no alcohólica fue 105 (62%) con RCV bajo, 42 (25 %) con RCV moderado y 23 (13%) con RCV alto respectivamente.

Se observó mayor proporción de RCV moderado y alto en los DM2 con esteatosis hepática no alcohólica 57 (67%) y en los No DM con esteatosis hepática no alcohólica 8 (9 %) y con RCV bajo en DM2, 28 (33%) y en los No DM 77 (91%) con diferencia estadística significativa ($p < 0.001$), ver cuadro 5

Cuadro 5. Riesgo cardiovascular en diabéticos tipo 2 y No diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica. Hospital Dos de Mayo. 2017

	Riesgo cardiovascular		Total	P
	Moderado y alto	bajo		
DM	57 (67%)	28 (33%)	85 (100%)	<0.001
No DM	8 (9%)	77(91%)	85 (100%)	
Total	65 (38%)	105 (62%)	170 (100%)	

DM = diabéticos tipo 2, No DM= no diabéticos. *Fuente.* Datos propios

Al establecer la relación entre el grado de riesgo cardiovascular y el grado de severidad de la esteatosis hepática según la ecografía. El RCV moderado y alto fue ligeramente mayor en los que presentaron esteatosis hepática moderada-severa 33 (42%) comparados con los que presentaron RCV moderado y alto con esteatosis hepática no alcohólica leve 32 (35%). Sin diferencia estadística significativa con una $p=0,377$, (ver cuadro 6).

Cuadro 6. Grado de severidad de la esteatosis hepática y riesgo cardiovascular en la muestra estudiada. Hospital Dos de Mayo. Lima 2017

Grado de esteatosis	Riesgo cardiovascular		total	p
	moderado y alto	bajo		
moderada-severa	33 (42%)	46 (58%)	79 (100%)	0,377
leve	32 (35%)	59 (65%)	91 (100%)	
Total	65 (38%)	105 (62%)	170 (100%)	

Fuente. Datos propios

Al determinar la relación entre el grado de RCV en diabéticos y no diabéticos con el grado de severidad de la esteatosis hepática no alcohólica, se observó que, el grado de esteatosis hepática moderado a severa en los DM 2 se relacionan a un mayor RCV moderado y alto, comparado con los pacientes No diabéticos con un nivel estadístico significativo, $p < 0.001$, (ver cuadro 7).

Cuadro 7. Riesgo cardiovascular en diabéticos tipo 2 y No diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica moderada-severa Hospital Dos de Mayo.2017 (n=79)

Esteatosis moderado-severo	Riesgo cardiovascular			P
	Moderado y alto	Bajo	Total	
DM	29 (76%)	9 (24%)	38 (100%)	<0.001
No DM	4 (10%)	37(90%)	41 (100%)	
Total	33 (42%)	46 (58%)	79 (100%)	

Fuente. Datos propios

Al determinar la relación entre el grado de RCV y el grado de esteatosis hepática no alcohólica leve, se observó que, al presentar esteatosis hepática no alcohólica grado leve, en los DM 2 se relaciona a un mayor porcentaje de RCV moderado y alto, comparados con los No diabéticos con una, $p < 0.001$, (ver cuadro 8). El riesgo cardiovascular alto en los DM es independiente del grado de severidad de la esteatosis hepática no alcohólica comparados con los No DM.

Cuadro 8. Riesgo cardiovascular en diabéticos tipo2 y No diabéticos con grado de esteatosis hepática no alcohólica leve. Hospital Dos de Mayo.2017 (n=91)

Esteatosis leve	Riesgo cardiovascular			p
	moderado y alto	bajo	total	
DM	28 (60%)	19 (40%)	47 (100%)	<0.001
No DM	4 (9%)	40 (91%)	44 (100%)	
Total	32 (35%)	59 (65%)	91 (100%)	

Fuente. Datos propios

El perfil metabólico no controlado, dado por el número de dos o más factores ($\text{FRCV} \geq 2$) y el perfil metabólico controlado con uno o sin ningún factor ($\text{FRCV} = 0-1$).

Se observó que el tener un perfil metabólico no controlado fue mayor en los DM2 con esteatosis hepática no alcohólica 73 (55%) que los No diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica 59 (45%) y el perfil metabólico controlado fue menor en DM2 12 (32%) que en No DM 26 (68%), con una diferencia estadística, $p = 0,01$. (ver cuadro 9).

Cuadro 9. Perfil metabólico en diabéticos tipo 2 y No diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica. Hospital Dos de Mayo. Lima 2017 (n=170)

Perfil metabólico	DM	No DM	total	p
No controlado	73 (55%)	59 (45%)	132 (100%)	0,01
Controlado	12 (32%)	26 (68%)	38 (100%)	
Total	85 (50%)	85 (50%)	170 (100%)	

Fuente. Datos propios

Al relacionar el perfil metabólico no controlado y el grado de riesgo cardiovascular, se encontró una relación significativa entre el perfil metabólico no controlado en los DM2 y el RCV moderado y alto comparados con los No DM, con una $p < 0,001$. Ver cuadro 10.

Cuadro 10. Perfil metabólico no controlado y el riesgo cardiovascular en diabéticos tipo2 y No diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica. Hospital Dos de Mayo. (n= 132)

Perfil metabólico	Riesgo cardiovascular			
no controlado	moderado y alto	bajo	total	p
DM	53 (73%)	20 (27%)	73 (100%)	<0,001
No DM	5 (8%)	54 (92%)	59 (100%)	
Total	58 (44%)	74 (56%)	132 (100%)	

Fuente. Datos propios

Al relacionar el estado del perfil metabólico y el grado de severidad de la esteatosis hepática según la ecografía abdominal no se encontró relación significativa entre el tener un perfil metabólico no controlado y el grado de severidad de esteatosis hepática moderada-severa por hígado graso no alcohólica. (ver cuadro 11).

**Cuadro 11. Perfil metabólico y el grado de esteatosis hepática no alcohólica
Hospital Dos de Mayo. Lima 2017 (n=170)**

	Perfil Metabólico			
Esteatosis hepática	No controlado	Controlado	total	p
moderada-severa	64 (81%)	15 (19%)	79 (100%)	0,326
leve	68 (75%)	23 (25%)	91 (100%)	
	132 (78%)	38 (22%)	170 (100%)	

Fuente. Datos propios

El RCV de acuerdo al sexo, los varones DM con esteatosis hepática no alcohólica tuvieron significativamente niveles más altos del puntaje de RCV, con menor edad, niveles más altos de glucosa y de transaminasa TGP que las mujeres DM con esteatosis hepática no alcohólica. A diferencia en los No DM, las mujeres con esteatosis hepática no alcohólica tuvieron el puntaje de RCV más altos, fueron de mayor edad que los varones No DM con esteatosis hepática no alcohólica quienes presentaron niveles más altos de circunferencia abdominal y de No- HDL colesterol que las mujeres No DM, (ver cuadro 12)

Al realizar el análisis de regresión logística binaria, se hizo el ajuste de las variables confusoras. En este estudio la diabetes mellitus tipo 2 fue el que se relacionó con el mayor riesgo cardiovascular (moderado y alto) según el puntaje de Framingham, (ver cuadro 12).

Cuadro 13. Resultados del análisis de regresión.

	B	Wald	OR	IC-95%
Sexo	0,15	0,11	0,86	0,36-2,04
Edad	0,02	1,04	1	0,97-1,09
Obesidad central	0,93	1,47	2,5	0,56-1,15
Presión arterial sistólica	0,02	1,02	1	0,98-1,06
Presión arterial diastólica	0,02	0,42	0,97	0,91-1,04
Grado de esteatosis	0,07	2,63	0,49	0,21-1,1
Otros factores de riesgo cardiovascular	0,06	0,02	1	0,43-2,6
HbA1c elevada	0,11	0,05	1,1	0,43-2,9
Diabetes mellitus 2	3,12	35	0,04	0,02-0,12

4.2 DISCUSION

Se ha estudiado a un grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM) con enfermedad por esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) , con un tiempo de diagnóstico no mayor de 5 años y rango de edad de 33 a 66 años, sin complicaciones macrovasculares, y a un grupo asintomático con normoglicemia (No DM) con EHNA, ambos grupos con frecuentes factores de riesgo cardiovascular (FRCV) modificables, siendo el síndrome metabólico (SM) el factor más frecuentemente encontrado en DM 66% que el No DM 35% (ver cuadro 3). En la literatura la prevalencia EHNA en personas con SM es variable de 30 a 74.3%, en población mexicana reportan una prevalencia alta de 82.9%. **Castro M.G (2012)**. En reciente estudio reportado por **Pardhe BD et al (2018)**, la prevalencia de SM en población con EHNA varia de acuerdo al criterio diagnóstico de SM, según el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) fue 13.6 % y utilizando el criterio International Diabetes Federation (IDF) fue más alta 30.1 %, en ese estudio el 16% de la población estudiada fue diabética. A diferencia del presente estudio la frecuencia encontrada de SM en los DM con EHNA fue más alta 66% y esto se debería a que se ha incluido una mayor población diabética con sobrepeso y obesidad , el nivel de corte para la circunferencia abdominal (CA) tomado como criterio diagnóstico de SM en población peruana, en varones CA >97 cm y en mujeres CA >87 cm. **Medina-Lezama y col (2010)**, estos niveles de corte de la circunferencia abdominal son menores a los reportado por NCEP-ATP III y similares a lo propuesto en población Latinoamericana por **Aschner P et al (2011)**.

La EHNA es prevalente en varones como también en mujeres posmenopáusicas, condición en la mujer en que presentan complicaciones metabólicas y riesgo de enfermedades como la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. **Volzke H, et al (2007)**. En el presente estudio, la EHNA fue prevalente en el sexo femenino, el 75% de las mujeres fueron menopáusicas y el 58% de ellas fueron diabéticas y tuvieron mayor edad que los varones.

Por otro lado, la asociación entre la EHNA y la DM desde etapas tempranas como la prediabetes ha sido bien establecida, esto se explicaría por la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria progresando a un alterado metabolismo lipídico y acumulación de triglicéridos en la EHNA o disfunción de las células beta en los DM. **Forlani G, et al (2016)**. Comparado con los No DM, los DM son los que tendrían riesgo incrementado de desarrollar progresión de la enfermedad hepática como esteatohepatitis o

NASH y estadios avanzados de fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. **Leite NC, et al (2011)**, **Younossi ZM, et al (2004)**, **Fazel Y, et al (2016)** y **Mantovani A, et al (2018)**.

Las variantes de la EHNA, la esteatosis simple (entidad considerada benigna) y la esteatohepatitis no alcohólica no serían entidades estáticas, sino que un subgrupo puede evolucionar de una entidad a otra a mediano plazo en un rango de 4 a 7 años y otros tener una evolución más lenta o acelerada progresión a la fibrosis. **McPherson S, et al (2015)**. Esto podría estar relacionado con los factores cardiometabólicos no controlados asociados a la resistencia a la insulina como la Diabetes mellitus tipo 2, la obesidad abdominal, la dislipidemia aterogénica y la hipertensión arterial. Se ha reportado que la obesidad y la ganancia de peso se asocian con progresión de la enfermedad hepática (fibrosis). La hipertensión arterial otro FRCV que se asoció a fibrosis en estudio de seguimiento en pacientes con esteatosis simple o esteatohepatitis no alcohólica. **Singh S, et al (2015)**. En reciente estudio **Golabi P, et al (2018)** muestra que los portadores de EHNA y SM tienen mayor mortalidad global que los pacientes sin SM y que por cada componente del SM que tengan, su riesgo aumenta de manera global. En el presente estudio en DM y No DM con EHNA, el factor que predominó fue la obesidad central, incluso en aquellos que tenían un control adecuado de la glucosa, de lípidos y de la presión arterial. Seguidos de otros componentes del SM, la dislipidemia (No-HDLcolesterol alto, la combinación de triglicéridos altos con HDL-c bajo y el LDL-c alto), así como del inadecuado control de la glucosa (53% de los DM) y la hipertensión arterial, relacionados a la insulinoresistencia que se encuentra en pacientes con EHNA. Se reporta que el No-HDL colesterol marcador del colesterol aterogénico están incrementados en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica comparados con aquellos con esteatosis simple, **Patil R, et al (2017)**. Si bien la población estudiada con EHNA en la presente investigación no estarían en riesgo significativo de fibrosis hepática (F3-F4) según el NAFLD score fibrosis; hay un subgrupo importante con riesgo indeterminado de fibrosis, particularmente en los DM (69%) con síndrome metabólico que estarían en riesgo de progresión de la enfermedad hepática **Fazel Y, et al (2016)** y también con riesgo de mayor prevalencia de complicaciones extrahepáticas como la enfermedad renal crónica. **Musso G, et al (2014)**. Por lo que es necesario hacer un seguimiento periódico y realizarle elastografía transicional (fibroscan) y la posibilidad de realizarle una biopsia hepática para detectar la presencia de fibrosis avanzada (F3-F4) en este grupo con riesgo indeterminado según el NAFLD score.

En el presente estudio el grupo No DM con EHNA, el 45% presentó un perfil metabólico no controlado, el 54% tuvieron antecedentes familiares de primer grado con diabetes y 43.5% tuvo resistencia a la insulina medida por el índice HOMA-IR mayor de 5. Este índice HOMA-IR se realizó solamente en el grupo No DM. Por lo que un subgrupo de No DM tendrían alto riesgo de desarrollar la diabetes mellitus tipo 2 a mediano plazo. **Sun KC, et al (2012).**

El control de los factores cardiometabólicos y remisión de la EHNA por ecografía se ha reportado menor incidencia de la Diabetes mellitus tipo 2. **Sung KC, et al (2013)**, y por otro lado al haber empeoramiento de la EHNA en 5 años de seguimiento en este mismo estudio desarrollaron una mayor incidencia de Diabetes mellitus tipo 2. Los eventos cardiovasculares no fatales y fatales son complicaciones que exceden a las complicaciones hepáticas en pacientes con EHNA comparados con los pacientes sin EHNA mostrado en un estudio de meta-análisis. **Targher G, Byrne C, et al (2016)**. Se observó que a mayor severidad de enfermedad hepática (estadios F3- F4) se incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad por eventos cardiovasculares. **Ekstedt M, et al (2015).**

En el presente estudio no se encontró relación entre el grado de severidad de la esteatosis hepática por ecografía y el grado de RCV según el puntaje de Framingham en los pacientes estudiados DM y No DM, en la que hubo un mayor número del sexo femenino a diferencia del estudio reportado por **Cuenza LR, et al (2017)** que, si encontró asociación entre la severidad de la EHNA por la ecografía y el riesgo cardiovascular; la población estudiada no fue diabética, el 70% fue masculino y hubo mayor porcentaje de severidad de la EHNA según la ecografía, concluyendo que el ultrasonido de hígado y el score de Framingham ayudaría a identificar a pacientes con EHNA con alto riesgo cardiovascular. En el presente estudio, los DM tuvieron mayor RCV (67% moderado a alto) al compararlos con los No DM, que difiere al RCV encontrado en un hospital general de nuestro medio en el que fue mayor el RCV en un grupo de diabéticos hospitalizados sin complicaciones macrovasculares (80% con riesgo cardiovascular moderado y alto), los diabéticos tuvieron mayor promedio de edad (58 años) y predominó el sexo masculino. **Mayta JC y col (2015)**. En el presente estudio, las medianas de la edad, glucosa y HbA1c fueron más altos en DM comparados con los No DM sin embargo de acuerdo al sexo, la edad promedio fue menor en los DM varones de 49 años que en las mujeres DM 54 años, el RCV promedio en los varones con DM fue mayor ($20 \pm 13\%$) que en las mujeres DM ($13.7 \pm 9.3\%$), con niveles más altos de glucosa y transaminasa glutámico

pirúvica (TGP), ver cuadro 12. Comparando con un estudio longitudinal realizado en Tailandia , usando el puntaje de riesgo Framingham en 11 años de seguimiento, los pacientes que hicieron un evento cardiovascular fueron 34 de 309 estudiados con EHNA, ellos tuvieron mayor edad 56 años, síndrome metabólico 82.4%, mayores niveles de glucosa, menores niveles de HDL-c que aquellos sin enfermedad cardiovascular, el RCV basal promedio fue moderado a alto ($16.9 \pm 10.9\%$), en ese estudio solo el 32% fue población diabética. **Treepasertsuk S, et al (2012).**

Por otro lado, en la literatura hay evidencias que indican que el RCV en Diabéticos tipo 2 no es universalmente similar o equivalente al riesgo de los pacientes con enfermedad cardiovascular. **Bulugahapitiya U, et al (2009)**, en un metaanálisis de 13 estudios epidemiológicos que incluyen pacientes con diabetes y sin diabetes, observaron que los Diabéticos tipo 2 sin previa enfermedad cardiovascular, el riesgo de enfermedad cardiovascular fue 43 % menos cuando se compara con personas sin diabetes con un infarto de miocardio previo. Por lo que concluyen que habría un subgrupo de diabéticos tipo 2 con menor RCV, particularmente aquellos diabéticos menores de 40 años de edad y con menor duración de la enfermedad. En el presente estudio, 28 (33%) de los DM con EHNA tuvo RCV bajo con un tiempo de enfermedad menor de 5 años, a predominio del sexo femenino, de los cuales el 32 % tuvieron igual o menos de 40 años de edad.

Targher G, Bertolini L, et al (2007) reportó que, los pacientes Diabéticos tipo 2 con EHNA presentaron mayor prevalencia de enfermedad coronaria, cerebrovascular y enfermedad arterial periférica que aquellos Diabéticos tipo 2 sin esteatosis hepática independiente de los factores de riesgo clásicos, síndrome metabólico, control glicémico y medicación. En el presente estudio al realizar el análisis de regresión logística binaria, la muestra estudiada con EHNA con varios FRCV, la DM2 fue la única variable que se asoció a un mayor RCV.

Por otro lado, en los DM2 el empeoramiento de los factores metabólicos durante el seguimiento, podrían identificar a los pacientes en riesgo de esteatohepatitis o de fibrosis con alto riesgo de enfermedad y mortalidad cardiovascular. Los factores de riesgo para esteatohepatitis no alcohólica se incluyen la Diabetes mellitus tipo 2, la obesidad, hipertensión arterial, el sexo masculino y edad avanzada. **Williams CD, et al (2011).** La Diabetes mellitus tipo 2 es un importante factor de riesgo de progresión y de mortalidad por la EHNA. **Pais R, et al (2013)** y **Stepanova M, et al (2013).** En el presente estudio el

perfil metabólico no controlado (dado por número de FRCV ≥ 2) se relacionó a mayor RCV en DM comparados con los No DM. Los factores más frecuentes no controlados en este estudio son la obesidad central, la dislipidemia y el inadecuado control de la glicemia en DM. Por lo que es importante recomendar e intensificar el cambio de estilo de vida (alimentación saludable y actividad física) fomentando una pérdida del 5 al 10% del peso, que mejoraría la histología de la EHNA y la función cardíaca. **Hallsworth K, et al (2015) y Vilar E, et al (2015)**. Además, se debe brindar un adecuado tratamiento médico orientado a disminuir el riesgo de progresión de la enfermedad hepática y el riesgo cardiovascular en esta población particularmente la población diabética en la que se debe tratar también el sobrepeso y la obesidad.

Limitaciones del estudio

El diagnóstico de la enfermedad por esteatosis hepática no alcohólica se basó en la ecografía y no se confirmó histológicamente mediante biopsia hepática un método invasivo que no es siempre aceptado por el paciente sin complicaciones y asintomático. Además, este procedimiento no es accesible en todos los hospitales del ministerio de salud (MINSA).

El diseño del estudio analítico, correlacional puede no ser totalmente adecuado para confirmar asociaciones con variables. Es posible que se necesiten estudios prospectivos con mayor tamaño de muestra y en el que se incluyan también a pacientes sin esteatosis hepática no alcohólica.

CONCLUSIONES

El riesgo de enfermedad cardiovascular moderado y alto fue significativamente mayor en los diabéticos tipo 2 con esteatosis hepática no alcohólica comparado con los no diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo.

Según las características clínicas, el sexo femenino predominó en el grupo de diabéticos y no diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica. La edad promedio fue menor en los varones diabéticos y no diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica. El síndrome metabólico fue el factor de riesgo cardiovascular más frecuente en los diabéticos tipo 2 con esteatosis hepática no alcohólica comparado con los no diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica.

Hubo mayor proporción de pacientes con esteatosis hepática no alcohólica leve y moderada en ambos grupos estudiados. No se encontró riesgo de fibrosis significativa según la

puntuación de fibrosis (NAFLD score), sin embargo, los diabéticos tuvieron una proporción de riesgo indeterminado de fibrosis mayor comparados con los no diabéticos.

En este estudio no se encontró relación dependiente entre el riesgo cardiovascular y el grado de severidad de la esteatosis hepática no alcohólica en los diabéticos tipo 2 comparados con los no diabéticos.

El riesgo cardiovascular moderado y alto se relacionó a un mayor perfil metabólico no controlado en los diabéticos tipo 2 con esteatosis hepática no alcohólica comparado con los no diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica.

RECOMENDACIONES

Identificar a los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica con moderado y alto riesgo cardiovascular, particularmente aquellos con diabetes mellitus tipo 2, con síndrome metabólico y obesidad. Considerados de alto riesgo para progresión de la enfermedad hepática y enfermedad cardiovascular.

Estratificar periódicamente el riesgo cardiovascular en hombres y mujeres con esteatosis hepática no alcohólica, particularmente en aquellos pacientes con un perfil metabólico no controlado.

Realizar el despistaje de diabetes mellitus tipo 2 en aquel paciente no diabético con esteatosis hepática no alcohólica y perfil metabólico no controlado con riesgo incrementado de presentar esta enfermedad.

Los profesionales de salud tanto en la atención primaria como en la atención secundaria deben promover el estilo de vida saludable basado en una alimentación sana y actividad física regular como parte del tratamiento de primera línea en la población con esteatosis hepática no alcohólica sin complicaciones cardiovasculares.

Optimizar el control de la hiperglicemia en los diabéticos tipo 2 obesos con hipoglicemiantes que favorezcan la pérdida de peso, así como el manejo farmacológico de otros factores de riesgo cardiovascular no controlados como la dislipidemia e hipertensión arterial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdiw Millan JC**, Mezey E (1979) Sampling variability on percutaneous liver biopsy. *Archives of Internal Medicine*, 139, 667-669.
- Adams LA**, Lymp JF, St Sauver J, et al (2005). The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 129,113–121
- Adams LA**, Anstee QM, Tilg H, Targher G (2017) Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut online* First, 1-16.doi: 10.1136/gutjnl-2017-313884
- Alkhoury N**, Tamimi TA, Yerian L, López R, Zein NN, et al (2010) The inflamed liver and atherosclerosis: A link between histology severity of nonalcoholic fatty liver disease and increased cardiovascular risk. *Digestive Diseases and Sciences* 55, 2644-2650
- Amari Dash Atan N**, Koushki M, Motedaven M, Dousti M, et al (2017) Type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology and Hepatology from Bed Bench*. 10 (Supp 1), S1-S7
- Añez R**, Morillo J, Torres Y, Apruzzese V, Martínez MS y col (2015) Punto de corte de homeostasis model assessment (HOMA-IR) para determinar insulinoresistencia en individuos adultos del municipio Maracaibo-Estado Zulia, Venezuela. *Avances en Biomedicina* 4 (1), 9-18.
- Angulo P**, Bugianesi E, Björnsson ES, et al (2013) Simple noninvasive systems predict long term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 145, 782-789.
- Angulo P**, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al (2007) The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 45, 846-854
- Anstee QM**, Targher G, Day CP (2013) Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 10, 330–44.
- Ampuero J**, Gallego-Durán R, Romero-Gómez M (2015) Association of NAFLD with subclinical atherosclerosis and coronary -artery disease. Meta -analysis. *Revista Española Enfermedades Digestivas* 107, 10-16.
- Armstrong MJ**, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, et al (2016) Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): Multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 387, 679-690.
- Aschner P**, Buendia R, Brajkovich I, Gonzales A, Figueredo R, Juárez XE, et al (2011). Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence

of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diabetes Research and Clinical Practice* 93 (2), 243-247.

Athyros, VG, Boutari C, Stavropoulos K, Anagnostis P, Imprialos KP, et al (2018) Statins: Un Under- Appreciated Asset for the Prevention and the Treatment of NAFLD or NASH and the Related Cardiovascular Risk. *Current Vascular Pharmacology* 16, 246-253

Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Bardelli E et al (2016) Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 31, 936-944.

Ballestri S, Nascimbeni F, Romagnoli D, Lonardo A (2016) The independent predictors of non-alcoholic steatohepatitis and its individual histological features.: Insulin resistance, serum uric acid, metabolic syndrome, alanine aminotransferase and serum total cholesterol are a clue to pathogenesis and candidate targets for treatment. *Hepatology Research* 46, 1074-1087 [PMID: 26785389 DOI: 10.1111/hepr.12656].

Bardina X, Farré M. (2009). Estadística descriptiva. Manuales de Universidad Autónoma de Barcelona, pp 177.

Barraza W, Stalnikowitz K (2009). Esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica (Seminario online) URL: http://www.medicinaysalud.unam.mx/temas/2009/08_ago_2k9.pdf

Bonapace S, Perseghin G, Molon G, Canali G, Bertolini L, Zoppini G et al (2012) Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 35(2), 389-395.

Brown JM, Hazen SL (2015) The Gut Microbial Endocrine Organ: Bacterially-Derived Signals Driving Cardiometabolic Disease. *Annual Review of Medicine* 66, 343-359

Bulugahapitiya U, Sivambalapitaya S, Sithole J, Idris I (2009). Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis *Diabetic Medicine* 26(2) ,142-148

Bustios C, Davalos M, Román R, Zumaeta E (2007) Características Epidemiológicas y Clínicas de la Cirrosis Hepática en la unidad de Hígado del HERM EsSalud. *Revista de Gastroenterología del Perú* 27 ,238-245.

Castera L, Vilgrain V, Angulo P (2013) Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 10 ,666-675.

Castro M.G, Banderas D.Z, Ramírez J.C, Escobedo J (2012). Prevalencia de hígado graso en individuos con síndrome metabólico. *Cirugía y Cirujanos*. 80 ,128-133.

- Chhabra R**, O' Keefe JH, Patil H, O' Keefe E, Thompson RC, Ansari S, et al (2013). Association of coronary artery calcification with hepatic steatosis in asymptomatic individuals. *Mayo Clinical Process*. 88, 1259-1265.
- Chen CH**, Nien CK, Yang CC, Yeh YH (2010). Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery calcification. *Digestive Disease and Sciences*. 55,1752-1760.
- Chow WS**, Xu A, Woo YC, Tso AWK, Cheung SCW, et al (2013) Serum Fibroblast Growth Factor -21 levels are associated with carotid atherosclerosis independent of establish cardiovascular risk factors. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 33, 2454-2459.
- Cuenza LR**, Razon TL, Dayrit JC (2017) Correlation between severity of ultrasonographic nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic risk among Filipino wellness patients. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. 9 (2), 85-89.
- D'Agostino RB**, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al (2008) General cardiovascular Risk Profile for use in Primare Care: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 117, 743-73.
- Dai W**, Ye L, Liu A, Wue S, Deng J, Wu W, Lai Z (2017) Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine* 96(39), e8179. doi: 10.1097.
- Dam Larsen S**, Becker U, Franzmann MB, et al (2009) Final results of a long term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 44, 1236-1243.
- Day CP** (2005) Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology*. 129 ,375-378
- Dekkers IA**, De Vries AP, Smit RAJ, Rosendaal FR, et al (2018) The Separate Contributions of Visceral Fat and Liver Fat to Chronic Kidney Disease-Related Renal Outcomes. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*,30 (9), 986-994.
- Dembowski E**, Davidson MH (2009) A review of lipid management in primary and secondary prevention. *Journal of Cardiopulmonar Rehabilitation and Prevention*. 29, 2–12.
- Diehl A**, Day C (2017) Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 377, 2063-2072.
- Donnelly KL**, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, et al (2005). Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Investigation*. 115, 1343-1351.

- EASL-EASD-EASO** (2016) Clinical Practice Guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 64(6), 1388-1402.
- Ekstedt M**, Franzén LE, Mathiesen UL, et al (2006) Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 44 ,865-73.
- Ekstedt M**, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M et al (2015) Fibrosis stage is the strongest predictor for disease -specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 61 ,1547-1554.
- Estruch R**, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, et al (2018) Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterream Diet Supplemented with Extra-Virgen Olive oil or Nut. *New England Journal of Medicine*. 378 (25) e 34.
- Fazel Y**, Koenig AB, Sayiner M, Goodman ZD, Younossi ZM (2016). Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 65,1017-1025.
- Forlani G**, Giordia C, Manti R, Mazzella N, De Cosmo S, et al (2016) The Burden of NAFLD and Its Characteristics in a Nationwide Population with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*. vol 2016, Article ID 2931985 doi 10.1155/2016/2931985.
- Fracanzani AI**, Tiraboschi S, Pisano G, Consonni D, Baragetti A, Bertelli C, et al (2016) Progression of carotid vascular damage and cardiovascular events in non-alcoholic fatty liver disease patients compared to the general population during 10 years of follow-up. *Atherosclerosis*. 246 ,13-20.
- Francque S**, Laleman W, Verbeke L, Van Steenkiste C, Casteleyn C, et al (2012) Increasead intrahepatic resistance in severe steatosis endothelial dysfunction, vasoconstrictor overproduction and altered microvascular architecture. *Laboratory Investigation*. 92, 1428-1439.
- Friedrich- Rust M**, Poynard T, Castera L (2016) Critical comparison of elastography methods to asses chronic liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 13, 402-411.
- Go AS**, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY (2004). Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine* 351, 1296-1305
- Golabi P**, Otgonsuren M, De Avila L, Sayiner M, Rafiq N, Younossi Z. (2018) Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), *Medicine (Baltimore)* 97: e0214

- Graffigna M**, Catoira N y col (2017) Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 54(1), 37–46.
- Hallsworth K**, Thoma C, Hollingsworth KG, Cassidy S, et al. (2015) Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Clinical Science*. 129(12), 1097–1105.
- Hamaguchi M**, Kojima T., Takeda N., et al (2007) Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World Journal of Gastroenterology*. 13, 1579-1584.
- Hernández R**, Lazo M, Bonekamp S, Kamel J, et al (2011) Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detección of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology*. 54, 1082-1090.
- Hossain N**, Afendy A, Stepanova M, et al (2009) Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 7, 1224-1229 e1-2.
- Khoy N**, Sharma A, Riley TR (2014) Bedside ultrasound in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 20(22), 6821-5
- Koren O**, Spor A, Felin J, Fak F, Stombaugh J, Tremaroli V, et al (2011). Human oral, gut, and plaque microbiota in patient with atherosclerosis. *Proceedings National Academy of Science*. 108, S4592-S4598.
- Kowdley KV**, Belt P, Wilson LA, Yeh MM et al (2012). Serum Ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 55(1),77-85.
- LaBrecque DR**, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, et al (2014). World Gastroenterology Organization Global Guidelines Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 48(6), 467-473.
- Lee Y**, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, et al (2019) Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 17(6), 1040-1060
- Leite NC**, Villela-Nogueira CA, Pannain VL, et al (2011). Histopathological stages of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: prevalences and correlated factors. *Liver International*, 31,700-706.

- Lonardo A**, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, Cortez-Pinto H, Grieco A, Machado MV, Miele L, Targher G. (2015) Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Digestive and Liver Disease*. 47, 997-1006 [PMID: 26454786 doi: 10.1016/j.dld.2015.08.004]
- Lu H**, Zeng L, Liang B, Shu X, Xie D (2009) High prevalence of coronary heart disease in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Archives of Medical Research*. 40, 571-575.
- Mantovani A**, Byrne CD, Bonora E, Targher G (2018). Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 41, 372-382.
- Marchesini G**, Moscatiello S, Domizio S, Forlani G (2008). Obesity-Associated liver Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93 (11), 74-80
- Mattews DR**, Hosker JP, Rudenski, Naylor BA, et al (1985). Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucosa and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 28, 412-419
- Mayta JC**, Morales AM, Cárdenas AD, Mogollón JA y col (2015) Determinación de riesgo cardiovascular y edad vascular según el score de Framingham en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Horizonte Médico*. 15 (2), 27-34.
- Medina-Lezama J.**, Pastorius CA., Zea-Diaz H., Bernabe-Ortiz A., Corrales-Medina F., Morey-Vargas OL, et al (2010). Optimal definitions of abdominal obesity and the metabolic syndrome in Andean Hispanics: The Prevention study. *Diabetes Care*. 33, 1385-1388.
- McPherson S.**, Hardy T, Henderson E, et al (2015) Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing -steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *Journal of Hepatology*. 62, 1148-1155.
- Miranda G** (2016) Parámetros metabólicos en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica y diabetes tipo 2 controlados versus no controlados. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 36 (4), 336-339.
- Mohan V**, Farooq S , Deepa M, Ravikumar R, Pitahumoni CS (2009) Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in urban South Indians in relation to different grades of glucose intolerance and metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 84(1), 84-91.
- Mota M**, Banini BA, Cazanave SC, Sanyal AJ (2016). Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 65, 1049–1061.

- Musso G**, Gambino R, Cassader M, Pagano G (2011) Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive test for liver disease severity. *Annals of Medicine*. 43, 617-649.
- Musso G**, Gambino R, Tabibian JH, et al (2014) Association of nonalcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal PLoS Med*. 11(7), e 10001680.
- Musso G**, Cassader M, Paschetta E, Gambino R (2017) Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *Jama Internal Medicine*. 177, 633-640.
- Nouvenne A**, Ticinesi A, Tana C, Prati B, Catania P et al (2018). Digestive disorders and Intestinal microbiota. *Acta Biomedica*. 89,47-51
- Oni ET**, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A, et al (2013) A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; ¿should we care? *Atherosclerosis*. 230, 258-267
- Pais R**, Charlotte F, Fedchuk L, et al (2013). A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *Journal of Hepatology*. 59, 550-556
- Padilla PM**, Torreblanca J, Ferrándiz J, Asato C (2000) Esteatohepatitis no alcohólica: reporte de los primeros casos del HNGAI-EsSalud. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 20, 33-40.
- Parikh P**, Patel J, Ingle M, Sawant P (2015). Serum ferritin levels predict histological severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in India. *Indian Journal of Gastroenterology* 34 (3),200-208
- Patel YA**, Gifford EJ, Glass LM, Turner MJ, Han B, et al (2018) Identifying Nonalcoholic Fatty Liver Disease Advanced Fibrosis in the Veterans Health Administration. *Digestive Disease Sciences*. 63(9), 2259-2266.
- Patil R**, Sood GK (2017) Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 8 (2), 51-58
- Peta S**, Valenti L, Marchesini G, Di Marco V, Licata A, et al (2013) PNPLA3 GC genotype and Carotid Atherosclerosis in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver. Disease. *PloS ONE* 8, e 74089

- Petaja EM**, Yki-Jarvinen H. (2016) Definitions of Normal Liver Fat and Associations of Insulin Sensitivity with Acquired and Genetic NAFLD-A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 17(5), E633. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27128911>
- Porepa L**, Ray JG, Sánchez-Romeu P, Booth GL (2010). Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. *Canadian Medical Association Journal* 182(11), 526-531.
- Pongsuthana S**, Tivatunsakul N (2016) Optimal fasting time before measurement of serum triglyceride levels in healthy volunteers. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 99 (S 2), S42-S46.
- Portillo-Sánchez P**, Bril F, Máximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, Subbarayan S, Webb A, Hecht J, Cusi K.J. (2015). High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *Clinical Endocrinology Metabolism*. 100, 2231-2238.
- Rabar S**, Harper M, O'Flyon N, Wierzhicki AS, Group GD (2014) Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance: *British Medical Journal*. 349: g 4356.
- Rafiq N**, Bai C, Fang Y, et al (2009). Longterm follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clinical Gastroenterology Hepatology*. 7, 234-238.
- Raitzu V**, Giral P, Charlotte F, Bruckert E y col (2000) Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*. 118, 1117-1123
- Rattanachaisit P**, Susantitaphong P, Thanapiron K, Chaiteerakij R, et al (2018) Statins used and histopathological change in patient with non-alcoholic fatty liver disease: A Systematic review and meta-analysis. *Asian Biomedical*. 12, 3-13.
- Reeves HL**, Zaki MY, Day CP (2016) Hepatocellular Carcinoma in Obesity, Type 2 Diabetes, and NAFLD. *Digestive Disease Science*. 61, 1234-1245. doi: 10.1007/s10620-016-4085-6.
- Ryan MC**, Wilson AM, Slavin J, et al (2005) Associations between liver histology and severity of the metabolic syndrome in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care*. 28, 1222-1224.

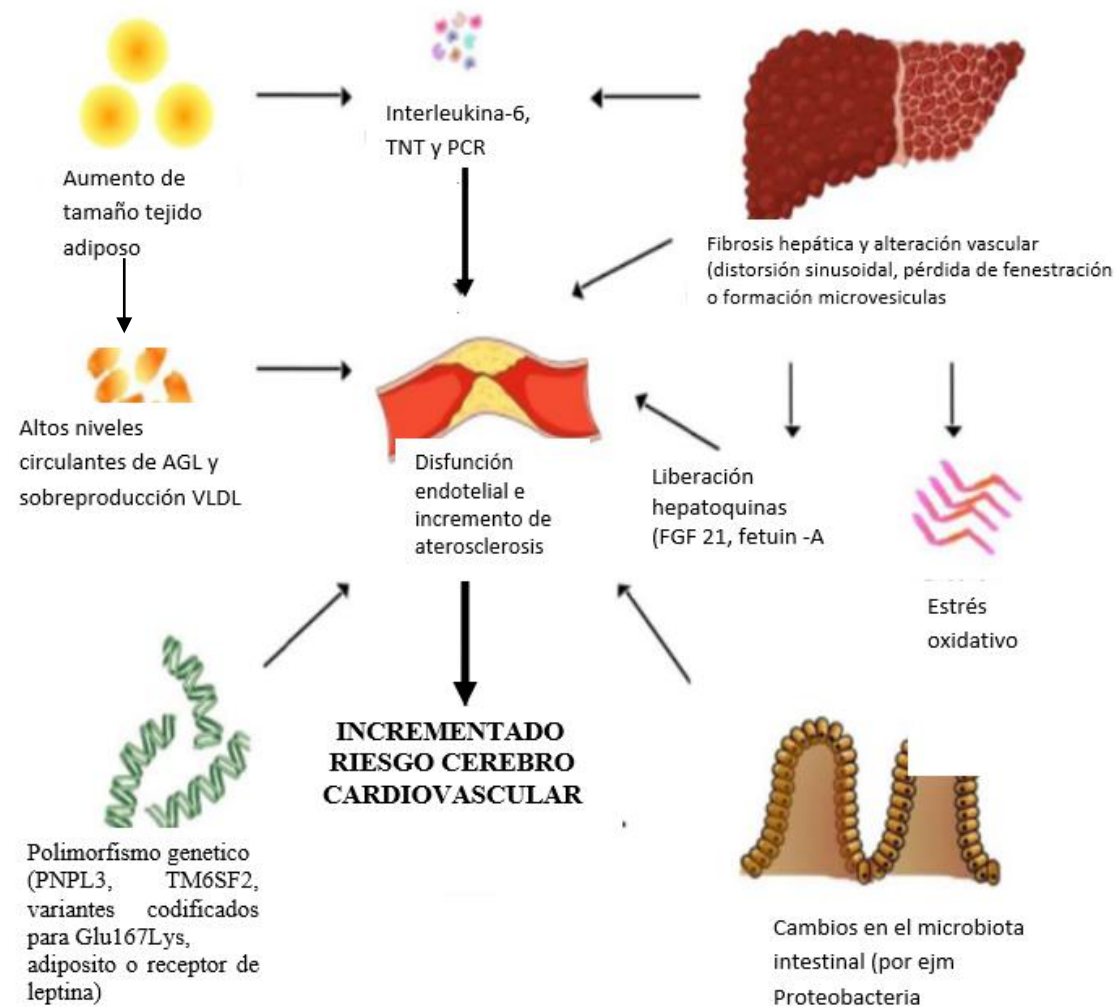
- Ryoo JH**, Suh YJ, Shin HC, Choi JM, Park SK (2014) Clinical association between non-alcoholic fatty liver disease and the development of hypertension *Journal of Gastroenterology Hepatology*. 29, 1926-1931.
- Sanyal AJ**, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al (2006). Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis. *Hepatology* 43, 682-689
- Seclen S**, Rosas M, Arias A, Medina C (2017) Elevated incidence rates of diabetes in Peru: report from PERUDIAB, a National urban population-based longitudinal study. *British Medical Journal. Open Diabetes Research Care*. 5: e000401.
- Shah AG**, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, et al (2009); Nash Clinical Research Network. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 7, 1104-1112
- Shen Y**, Ma X, Zhou J, Pan X, Hao Y, et al (2013) Additive relationship between serum fibroblast growth factor 21 level and coronary artery disease. *Cardiovascular Diabetology* 12,124
- Singh S**, Allen AM, Wang Z, et al (2015) Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 13, 643-654
- Singh S**, Khera R, Allen AM, Mural MH, Loomba R (2015) Comparative effectiveness of pharmacological interventions for non-alcoholic steatohepatitis. A systematic review and network meta-analysis. *Hepatology*. 62, 1417-1432.
- Shimizu M**, Suzuki K, Kato K, Jojima T, Lijima T, et al (2019) Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium -glucose co-transportador -2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obesity and Metabolism*. 21, 285-292
- Sjostrom L**, Peltonem M, Jacobson P, Sjostrom CD, et al (2012). Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *Jama*. 307, 56-65
- Söderberg C**, Stål P, Askling J, et al (2010) Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*. 51, 595-602.
- Stepanova M**, Rafiq N, Makhlouf H, et al (2013) Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Digestive Disease Sciences*. 58, 3017-3023.

- Su X**, Kong Y, Peng D (2019) Evidence for changing lipid management strategy to focus on non- high density lipoprotein cholesterol Lipids in Health and Disease.18,134, 1-7 on line availability access <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1080-x>
- Sung KC**, Jeong WS, Wild SH, et al (2012). Combined influence of insulin resistance, overweight/obesity, and fatty liver as risk factors for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 35,717-722.
- Sung KC**, Wild SH, Byrne CD (2013). Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 98, 3637-3643.
- Tagle M** (2003) Hígado Graso. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 23, 49-57.
- Tagle M**, Poggi L, Ferrari N, Siu H, Aguinac M, Luna E y col. (2008) Hallazgos Clínicos, Bioquímicos y de Histología Hepática en Adultos Peruanos con sobrepeso y obesos. Primer Estudio Prospectivo Nacional. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 28 (4), 323-331.
- Targher G**, Bertolini L, Rodella S, et al (2007). Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 30, 2119-2121.
- Targher G**, Bertolini L, Podovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al (2007) Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 30, 1212-1218.
- Targher G**, Day C, Bonora E. (2010) Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *New England Journal of Medicine*. 363, 1341-1350.
- Targher G**, Byrne CD, Leonardo A, Zoppin G, Barbui C. (2016) Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease. A meta-analysis *Journal of Hepatology*. 65, 589-600.
- Targher G**, Valbusa F, Bonapace S, Bertolini L, Zenari L, Rodella S, et al (2013) Non-alcoholic fatty liver disease is associated with and increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *Plos One*. 8, e57183
- Tikkanen MJ**, Fayyad R, Faergeman O, Olsson AG, Wun C, et al (2013). Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild to moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels. *International Journal Cardiology*. 168 ,3846-3852.
- Tokushige K**, Hashimoto E, Noto H, Yatsuji S, Taniai M, et al (2009). Influence of adiponectin gen polymorphisms in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology*. 44, 976-982.

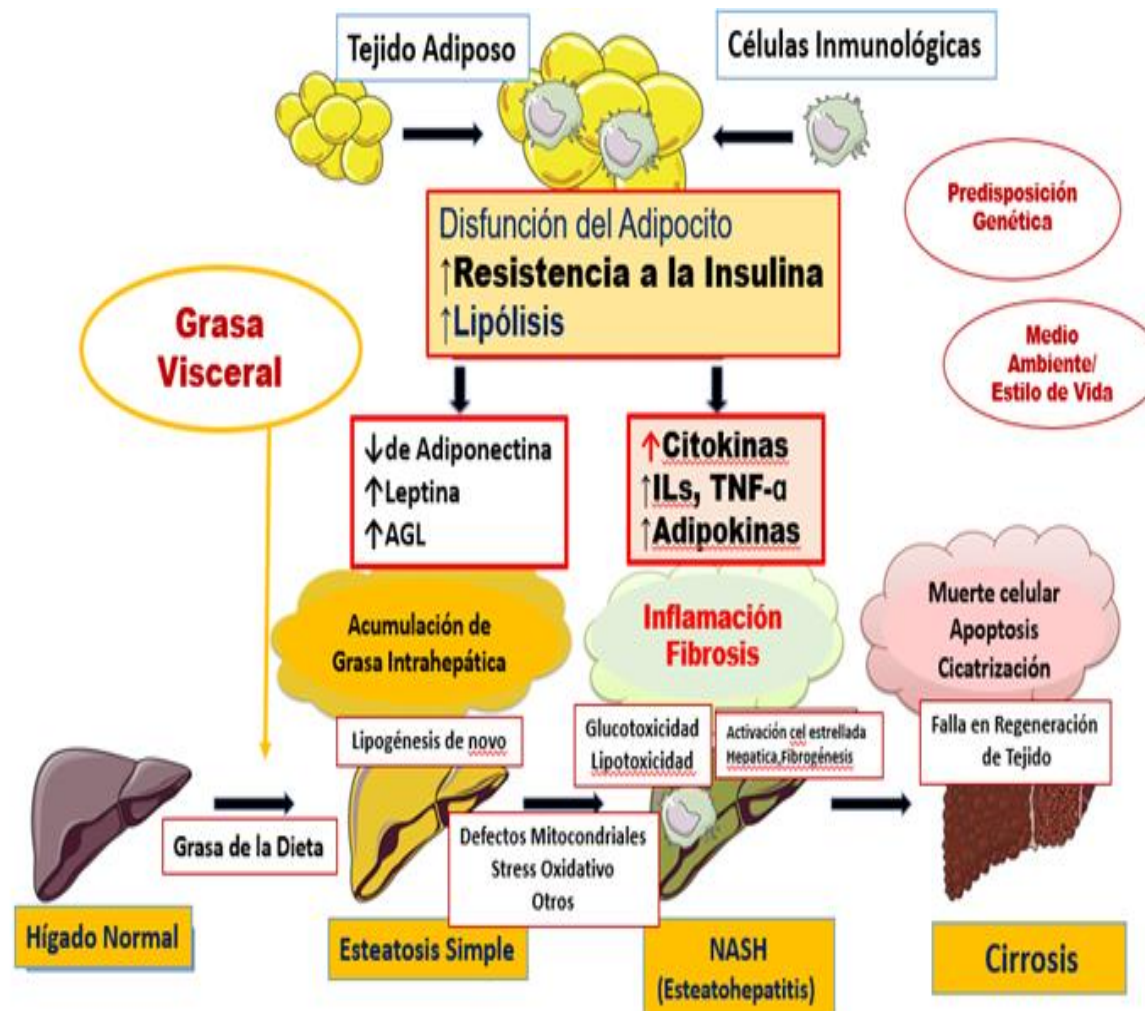
- Treeprasertusuk S**, Leverage S, Adams LA, Lindor KD, St Sauver J, Angulo P (2012). The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 32, 945-550.
- Verrijken A**, Francque S, Mertens I, Prawitt J, Caron S, et al (2014) Prothrombotic factors in histological proven nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 59, 121-129.
- Vilar E**, Martínez Y, Calzadilla L, et al (2015) Weight loss through lifestyle modifications significantly reduce features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 149, 367-378.
- Volzke H**, Schwarz S, Baumeister SE, Wallaschofski H, Schwahn C, et al (2007) Menopausal status and hepatic steatosis in a general female population. *Gut*. 56(4), 594–595.
- Wang Y**, Li YY, Nie YQ, et al (2013) Association between metabolic syndrome and the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 6, 77-84. on line availability access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23935723>
- Wang C**, Wang X, Gong G, et al (2012) Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *International Journal of Cancer*. 130, 1639-1648.
- Wijarnpreecha K**, Thongprayoon C, Boonpheng B, Panjawatanan P, Sharma K et al (2018) Nonalcoholic fatty liver disease and albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 30 (9), 986-994.
- William CD**, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, Landt CL, Harrinson SA (2011). Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 140, 124-131.
- WHO** (2016) The challenge of cardiovascular disease – quick statistics, <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cardiovascular-diseases/data-and-statistics>.
- Wong VW**, Wong GL, Yip GW, Lo AO, Limquiao J, et al (2011) Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 60, 1721-1727.
- Xiao G**, Zhu S, Xia X, Yan L, Yang J, Wu G. (2017) Comparison of laboratory test, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patient with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatology*. 66, 1486-1501.

- Younossi ZM**, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 64, 73-84.
- Younossi ZM**, Gramlich T, Matteoni CA, et al (2004). Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clinical Gastroenterology Hepatology*. 2, 262-265.
- Zain SM**, Mohamed Z, Mahadeva S, Cheap PL, Rampal S, et al (2013) Impact of leptin receptor gene variants on risk of non-alcoholic fatty liver disease and its interaction with adiponutrin gene. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 28, 873-879.
- Zhou Z**, Xu MJ, Cai Y, Wang W, et al (2018). Neutrophil-Hepatic Stellate cell interactions Promote Fibrosis in Experimental Steatohepatitis. *Cellular Molecular Gastroenterology & Hepatology*. 5, 399-413.
- Zimmet P**, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J (2005) The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 12, 295–300.

Patogenesis del riesgo cardiovascular asociado con la enfermedad por esteatosis hepática no alcohólica.



Fisiopatología de la Enfermedad por Esteatosis Hepática no alcohólica









Adaptado de Polyzos SA (2019) Metabolism Clinical and Experimental pp:82-97

Anexo 2

Operacionalización de variables.

Variable	Definición conceptual	Dimensiones	Indicadores	Criterios para asignar dichos valores	Tipo y medición	Valores finales de la variable	Técnica e instrumento de medición
Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA)	La EHNA se define por la infiltración grasa mayor 5% en el hígado en ausencia de consumo de alcohol y otras causas secundarias de enfermedad hepática	Grasa hepática	Grado de infiltración grasa	Ecogenicidad Visualización de segmentos posteriores y vasos	cualitativo	Leve Moderado Severo	Ultrasonido
		Fibrosis	Riesgo de fibrosis	Edad Índice masa corporal Hiperglicemia Relación TGO/TGP Albumina Recuento de Plaquetas	cualitativo	Sin riesgo de fibrosis < - 1.455 Indeterminado -1.455 y 0.676 Con riesgo de fibrosis >0.676	NAFLD score fibrosis
Riesgo cardiovascular (RCV)	Es la probabilidad que tiene un individuo de sufrir una enfermedad cardiovascular dentro de un determinado plazo de tiempo y esto va a depender fundamentalmente del número de factores de riesgo que estén presentes en un individuo.	-	Puntaje de riesgo CV	Edad Sexo Tabaco (si/no) Colesterol Total HDL-c Presión arterial sistólica Tratamiento antihipertensivo (si/no) Diabetes (si/no)	cualitativo	Bajo: <10% Moderado 10- <20% Alto ≥20%	Score Framingham

Perfil metabólico	<p>Evaluated por los parámetros: obesidad central (CA: circunferencia abdominal) y bioquímicos de Hemoglobina glicosilada (HbA1c), lípidos, ácido úrico, Enf Renal Crónica estadio 3, (Depuración de creatinina estimada) y microalbuminuria que presenta el paciente con diabetes tipo 2 y no diabético con EHNA</p>	-	<p>Parámetros clínicos y bioquímicos</p>	<p>(CA en cm  y )</p> <p>Hb A1c</p> <p>Triglicéridos (Tg) y HDL-c</p> <p>No-HDLc</p> <p>Ácido úrico (Au)</p> <p>Depuración de creatinina estimada (DC e).</p> <p>Microalbuminuria</p>	cualitativo	<p>Perfil metabólico controlado: si tiene 0-1</p> <p>CA:  <97 cm y  <87cm</p> <p>HbA1c<7%, Tg <150mg/dl y HDLc <40mg, No-HDLc <160 mg/dl, Au<7 mg/dl, DCe >59 ml/min, microalbuminuria <30mg/dl</p> <p>Perfil metabólico no controlado: si tiene ≥2</p> <p>CA:  ≥97 cm y  ≥87 cm</p> <p>HbA1c>7%, Tg>150mg/dl y HDLc >40 mg, No-HDL>160 mg/dl, Au>7 mg/dl, DCe <59 ml/min Microalbuminuria >30mg/dl</p>	Ficha de recolección de datos
Diabetes Mellitus 2	<p>Trastorno metabólico asociado a la pérdida progresiva de la secreción insulina por las células beta del páncreas, con frecuencia superpuesta a situación basal de resistencia a la insulina.</p>		<p>Criterios ADA</p>	<p>Glucosa sérica</p> <p>Test de tolerancia oral a la glucosa</p> <p>Hemoglobina Glicosilada</p>	<p>Cualitativo</p>	<p>Si</p> <p>No</p>	Ficha de recolección de datos

Matriz de consistencia

Problema general	Objetivo general	Hipótesis general
¿Existe riesgo de enfermedad cardiovascular con esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos tipo2 y en No diabéticos atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo?	Determinar el riesgo cardiovascular con esteatosis hepática no alcohólica en pacientes diabéticos tipo 2 y en No diabéticos atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima 2017	Existe un mayor riesgo cardiovascular con esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 comparados con los pacientes No diabéticos.

Problemas específicos	Objetivos específicos	Hipótesis específica	Variables de las hipótesis específicas	Técnica o Instrumento recolección de datos
¿Existe relación entre el riesgo de enfermedad cardiovascular moderado-alto y la esteatosis hepática no alcohólica moderada a severa en los pacientes diabéticos tipo 2 comparados con los No diabéticos?	Determinar si el riesgo de enfermedad cardiovascular moderado y alto se relaciona a esteatosis hepática no alcohólica moderada a severa en los diabéticos tipo2 comparados con los No diabéticos.	Existe mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que se relaciona a esteatosis hepática no alcohólica moderada a severa en diabéticos tipo 2 comparados con los No diabéticos.	Variable Riesgo de enfermedad cardiovascular Variable Esteatosis hepática no alcohólica moderada a severa. Diabetes mellitus 2	Score de Framingham Ficha de recolección de datos Ficha de recolección de datos
¿Existe relación entre el riesgo de enfermedad cardiovascular moderado-alto y el perfil metabólico no controlado en los pacientes diabéticos tipo 2 con esteatosis hepática no alcohólica comparados con los No diabéticos?	Determinar si el riesgo de enfermedad cardiovascular moderado y alto se relaciona a un perfil metabólico no controlado en los pacientes diabéticos tipo2 con esteatosis hepática no alcohólica comparados con los No diabéticos.	Existe mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que se relaciona a un perfil metabólico no controlado en los pacientes diabéticos tipo 2 con esteatosis hepática no alcohólica comparados con los No diabéticos.	Variable Riesgo de enfermedad cardiovascular Variable Perfil metabólico no controlado Diabetes Mellitus 2	Score de Framingham Ficha de recolección de datos Ficha de recolección de datos

FICHA CLINICA DE RECOLECCION DE DATOS

Código/HC: Nº. DNI: FECHA: dd/mm/años

Siglas NOMBRES: EDAD: SEXO M () F ()

Diabetes Mellitus 2: Si () No ()

Esteatosis hepática no alcohólica: Grado leve () Grado moderado () Grado severo ()

Tiempo de enfermedad DM 2: (meses u años)

ANTECEDENTES PERSONALES Y PATOLÓGICOS

Tabaco: No () Si () Alcohol No (), Si () especifique:

Menopausia: No () Si () FUR: Sedentarismo: Si () No ()

Dislipidemia: No () Si () HTA: No () Si () Obeso: No () Si ()

ANTECEDENTES FAMILIARES

DM () IMA () DCV () Obesidad () HTA () Dislipidemia ()

TRATAMIENTO:

Ninguno () dieta () hipoglicemiante (especifique: nombre, dosis, tiempo).....

antihipertensivo ()..... hipolipemiante ().....

PA: Peso: Talla: IMC: Circunferencia abdominal:

Acantosis nigricans: si () no ()

Tiroides:

Pulmones y Cardiovascular:

Abdomen: Hepatomegalia: Si () No () Circulación colateral: Si () No ()

Miembros Inferiores: pulsos periféricos: edema:

LABORATORIO

TGO TGP albumina globulina creatinina Hemoglobina plaquetas

Fecha	Glucosa mg/dl	HbA1c %	CT mg/dl	Tg mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	GGT	Ácido úrico	TSH	Microalbuminuria	Observaciones

NAFLD score fibrosis: Con riesgo de fibrosis significativo (), Indeterminado (), Con bajo riesgo ()

Grado de riesgo cardiovascular según score de Framingham:
 Bajo <10% Intermedio 10-20% Alto >20%

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título: “Riesgo cardiovascular con esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos tipo 2 y en No diabéticos. Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima 2017 “

Auspiciadores: Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos;

Dra. Rosa Pando Álvarez

¿Quiénes somos?

El profesional médico anteriormente mencionado es el investigador del presente proyecto.

¿Para qué te hemos llamado?

Hemos venido para contarte acerca de una investigación que se está realizando aquí en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Nosotros queremos ver si tú deseas colaborar en esta investigación.

¿Por qué estamos realizando este estudio? (*propósito*)

Nosotros estamos haciendo un estudio riesgo cardiovascular en personas con diabetes mellitus tipo 2 en aquellos que han sido diagnosticados con el azúcar alto y tienen tratamiento) y en personas no diabéticas, varones y mujeres, de 30 a 65 años, que acudan al Hospital Nacional Dos de Mayo y al Instituto de Investigaciones Clínicas de la UNMSM. El estudio se hará entre el 01 de enero del 2017 y el 30 de diciembre 2017. Iniciaremos un programa para evaluar tu estado de salud, la presencia de grasa o esteatosis en el hígado no alcohólico y el riesgo de enfermedad cardiovascular, es decir el riesgo de presentar un cuadro de un evento cardiovascular o sea como infarto al corazón, infarto al cerebro, enfermedad vascular en los miembros inferiores e insuficiencia cardíaca y además el riesgo de progresión o avance de enfermedad hepática (inflamación en el hígado o cirrosis hepática). Nosotros buscamos detectar y prevenir en aquellas personas diabéticas y no diabéticas que hagan una enfermedad cardiovascular o severa enfermedad hepática. La información será usada para mejorar programas de salud para prevenir el avance esas enfermedades y para desarrollar mejores tratamientos que eviten el avance de estas enfermedades.

¿Qué sucedería si tú decides estar en el estudio? (*procedimientos*)

Si tú decides participar en el estudio, te vamos a examinar, se va a efectuar una ecografía abdominal y te vamos a tomar una muestra de sangre en ayunas para ver tu estado de salud. Sólo colectaremos una muestra pequeña de sangre en dos tubos chicos de 5 cc (2 cucharaditas). Si no eres diabético se hará además la prueba de tolerancia a la glucosa en el que se tomará tres muestras, una basal, a la hora y a las 2 horas, para descartar que tengas prediabetes o diabetes mellitus tipo 2. Luego de conocer el resultado de la ecografía abdominal o sea la presencia de grasa en el hígado y de los análisis se referirá al doctor

especialista de gastroenterología para otros análisis para descartar que no tengas o hallas tenido hepatitis u otras enfermedades. Se te brindara asesoría de tratamiento no farmacológico y farmacológico en aquellos que lo necesitan y los otros continuaran con su tratamiento estándar o sea el que tienes en tu consulta para tu diabetes.

¿Me va a doler? (*describir los riesgos*)

Para la toma de la muestra de sangre, sólo sentirás un pequeño pinchazo cuando se inserte la aguja en tu brazo. En algunos casos puedes tener una molestia o herida en el sitio donde se te pincha con la aguja. La cantidad de sangre que sacaríamos será muy pequeña y no te sentirás enfermo o débil. En caso de la ecografía abdominal se va examinar tus órganos internos, particularmente el hígado y se registrara si hay grasa. No presentarás molestias ni dolor. En este estudio no se realizará biopsia hepática.

¿Qué de bueno vas a conseguir de este estudio? (*beneficios*)

Te haremos un diagnóstico precoz y daremos el tratamiento de la diabetes u otro factor de riesgo cardiovascular encontrado, ejemplo presión alta o colesterol o triglicéridos altos, evaluaremos tu salud clínicamente realizado por un médico endocrinólogo y te daremos una explicación amplia de los resultados de laboratorio. Todos estos resultados serán totalmente gratuitos.

¿Recibiré alguna ayuda o recompensa por colaborar con el estudio? (*COMPENSACION*)

Como este programa o estudio está orientado a establecer tu estado de salud, la ayuda o recompensa está considerada en la atención médica, exámenes de laboratorio y de imagen (ecografía de hígado) que no te costará. En el caso que necesites ser evaluada por otra especialidad se te orientara y se derivara para que tengas esta consulta por un especialista.

¿Quiénes sabrán que estás cooperando en este estudio? (*confidencialidad*)

Nosotros no le vamos a decir a nadie los resultados de los exámenes médicos y de laboratorio. Solamente tú y el investigador que están conduciendo el estudio sabrán los resultados de las pruebas de sangre. Los datos pueden ser vistos y estudiados por personal médico del Ministerio de Salud, comités de ética que controlan que estas investigaciones estén hechas con seguridad y los investigadores que trabajan en este estudio.

¿Estás obligado a participar en este estudio? (*participación voluntaria*)

No, no estás obligado. Nadie se va a molestar, ni a fastidiar si no quieres participar en este estudio. Solo debes decirnos si quieres o no participar. Recuerda que en cualquier momento puedes cambiar de opinión y salirte del estudio. Si decides salirte del estudio podrás seguir recibiendo el tratamiento que ofrece el Ministerio de Salud.

¿Tienes preguntas?

Puedes preguntar en cualquier momento, ahora o después. Si quieres hablar con cualquiera de los investigadores en cualquier momento que dure el estudio, puedes llamar a los siguientes números:

Dra. Rosa Maria Pando Alvarez, llamar a su teléfono o correo electrónico

Para obtener más información sobre el estudio puedes contactar al Comité de Ética, conformado por un grupo de personas que revisan el estudio para proteger tus derechos, en la siguiente dirección:

Comité de Ética en Investigación Biomédica del Hospital Nacional Dos de Mayo

Presidente: Dra. Judith Herrera Chávez con dirección Parque de la Historia de la Medicina, Av. Grau, cuadra 13, s/n. Cercado de Lima

Teléfono 3280028, anexo 8234, correo electrónico comite.etica.hndm@gmail.com

Si aceptas participar, lo haces en forma voluntaria, luego de haber leído y entendido el contenido de este documento. En señal de ello, firmarás este documento en el lugar que corresponde y se le entregará este documento (consentimiento informado) a usted como participante del estudio.

Firma del adulto participante.....

Fecha.....

Nombre en letra de imprenta.....

Firma del investigador.....

Fecha.....

Nombre en letra de imprenta.....